

# デンマークの展望

# The Danish Perspective

ルイーセ・ブレント, 医師

協力研究センター/失神ユニット

フレデリクスベルク病院（デンマーク）

Louise Brinth, MD PhD

Coordinating Research Center/Syncope Unit

Bispebjerg and Frederiksberg Hospital

Denmark

# はじめに

## Thank you

- HPVワクチンによる障害について
  - 問題の世界的な広がり
  - 日本とデンマークがさがけとなった？
    - 同時に　そして独立に
  - 協力関係とコミュニケーションが必須
    - 早く、より多くの情報を把握することが必要
    - 複数の国で起こっている現状を世界に知らせることも必要
  - シンポジウムにお招きいただき感謝します
- 
- HPV-vaccine related disorders
  - Worldwide problem
  - Japan and Denmark in front ?
    - Simultaneously and independently
  - Collaboration and communication essential
    - We need to know more – fast
    - We need to address this challenge from several countries
  - Thank you for inviting me

# デンマークについて

## Denmark

2015年11月23日



- 人口 5.627.235 (2014年)
- 5 地域
- デンマークの社会福祉モデル
  - 高い税負担
  - 教育と医療は無料
- Population 5.627.235 (2014)
- 5 Regions
- The Danish welfare model
  - High taxation levels
  - Educational and health system free





# デンマーク Denmark

2015年11月23日



# デンマークでのHPVワクチン導入 2015年11月23日

## The HPV-vaccine in Denmark

- 4価ワクチンガーダシル 2006年導入
- 一部小児（12歳女子）へのワクチン接種プログラム開始 2009年
- 3回接種 → 2回接種 2014年8月
- 非接種者への接種プログラム
- qHPV vaccine Gardasil introduced 2006
- Part of Childhood Vaccination Program since 2009 (12 year old girls)
- Three vaccines → two vaccines August 2014
- Catch up program



私たちはなぜHPVワクチン被害者を診察しているのか？

## Why do we see these patients?



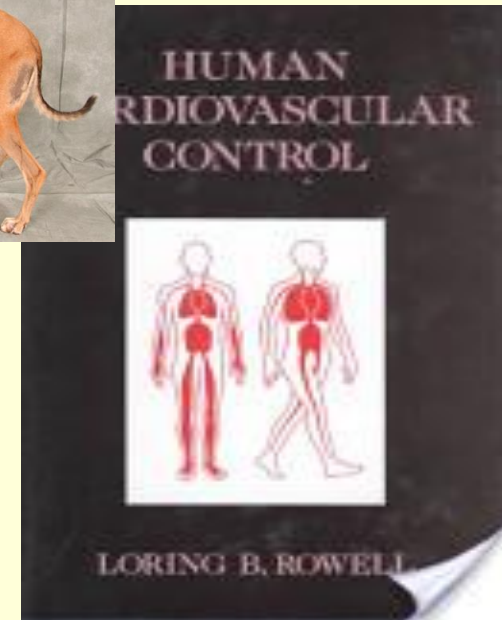
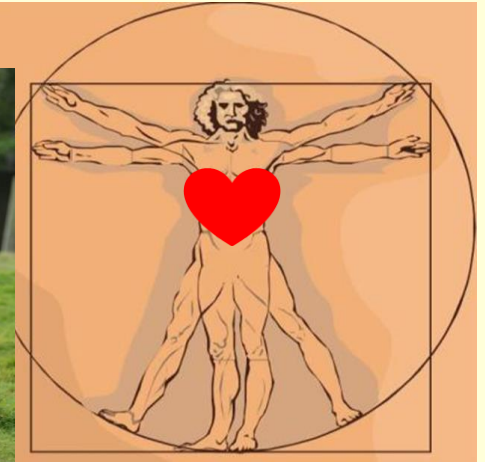
- フレデリクスベルク病院
- 失神ユニット
- 自立神経研究所
- 研究センター
- これまでも筋痛性脳脊髄炎と線維筋痛症を研究対象としてきた
- Frederiksberg Hospital
- Syncope Unit
- Autonomic laboratory
- Research Center
- Already interested in ME and fibromyalgia

# 人体機能の特徴

2015年11月23日

## The human challenge

- 起立位になり
- 起立状態を維持するようになった
- ”起立位のためには心血管機能が十分反応して循環動態を調整することが必要”
- 自立神経系
- 心血管系の機能
- Becoming upright
- Keeping upright
- ”The circulatory adjustments to upright posture demands the full capabilities of the reflexes that governs cardiovascular function”
- Autonomic nervous system
- Cardiovascular system

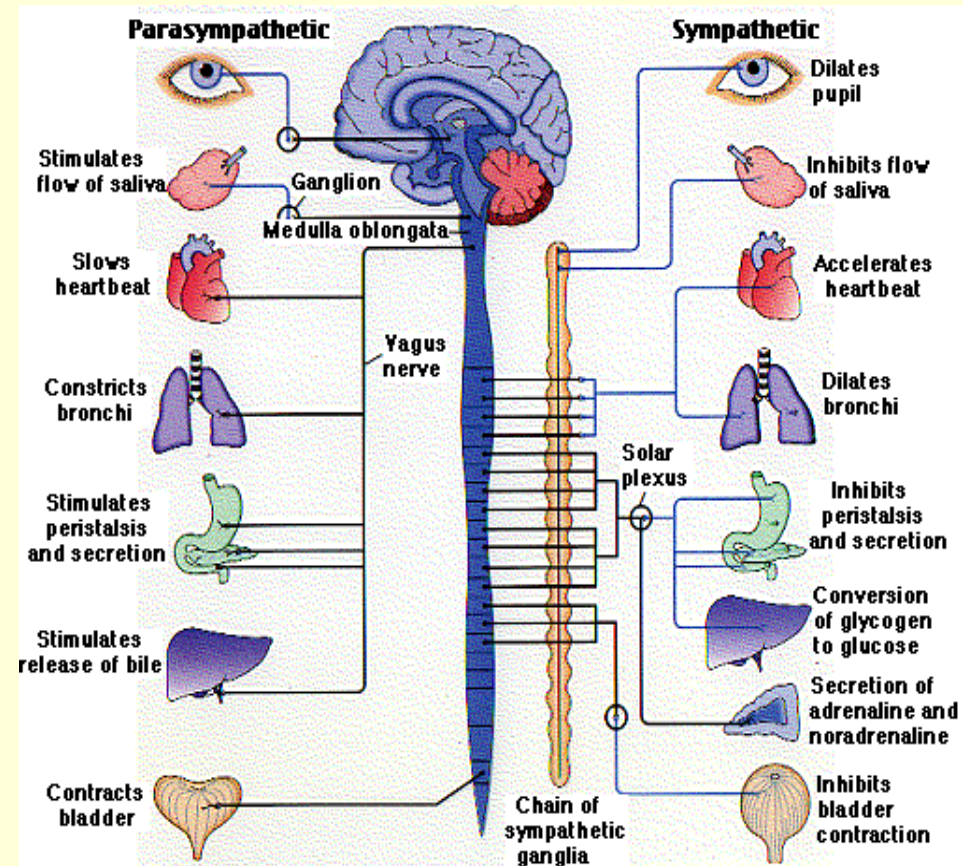


*“When man’s subhuman ancestors first dared to rise and walk upon their hind legs, they essayed a physiological experiment of no mean difficulty” W.R. Amberson 1943*

# 自律神経系

## The autonomic nervous system (ANS)

- 拮抗的でありかつ協調的に機能する  
中枢神経系と末梢神経系
- 自律神経求心路
- 迷走神経線維の80%は求心性
- 自律神経系は内的小よび外的身体刺激の両方を感知し反応する
- 恒常性（ホメオスタシス）
- 攻撃と逃避
- 自律神経反射
- Antagonistic but coordinated  
interplay SNS/PNS
- Remember the autonomic afferents
- 80% of vagal fibres are afferents
- ANS senses and responds to both  
intra- and extra somatic stimuli
- Homeostasis
- Fight and flight
- Reflexes – autonomic



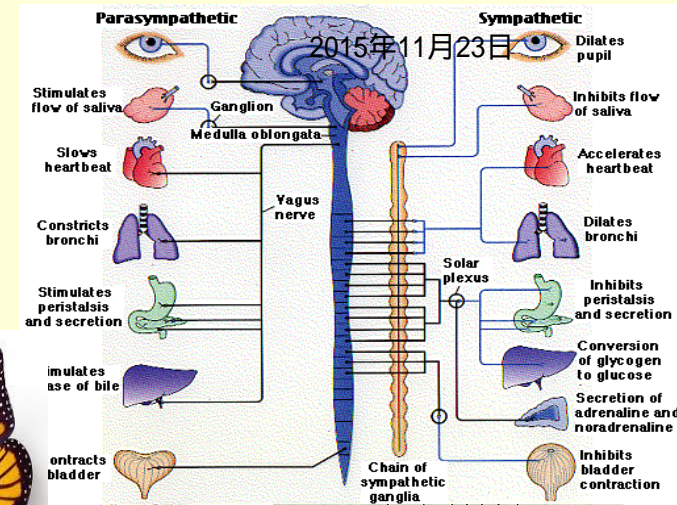


# 私たちが診ている患者

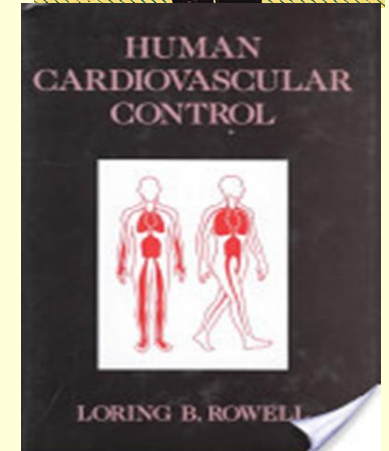
## The patients we see

- 自律神経系の機能と不調
- 自律神経系の異常
  - 多臓器からの多症状
- 精神－身体
- 消化管症状
- 心因性と機能性のものが重複している
- 起立性障害 +

- Function and dysfunction of the autonomic nervous system
- Autonomic dysfunction –
  - many symptoms from many organs
- PSYCHE – SOMA
- Gut feelings.....
- Difficult overlap to psychosomatic illness, functional disorders
- Orthostatic intolerance



- 立位になると心血管系の十分な反射調節が必要である



# 体位性起立性頻脈症候群の診断

2015年11月23日

## POTS diagnosis

- 体位性起立性頻脈症候群
- HPVワクチン副反応の可能性のある症例として欧州でPOTSが議論される
- 起立性調節障害
- 起立試験またはヘッドアップティルト試験(HUT)で、10分以内に心拍数が臥位よりも30(40)/分以上増加、または心拍数レベルが120/分を超える
- 起立性低血圧は起こらない (血圧が不安定なことが多い)
- 他に起立性頻脈を起こす明らかな原因がない
- Postural orthostatic tachycardia syndrome
- POTS central in Europe when discussing suspected HPV-vaccine side effects
- Orthostatic intolerance
- Heart rate increment  $\geq 30(40)$ bpm or to levels  $> 120$  bpm within 10 minutes of standing or HUT
- Absence of orthostatic hypotension (often instability of blood pressure)
- Absence of other overt causes of orthostatic tachycardia

# HPVワクチンの副反応が疑われた症例

2015年11月23日

## Suspected side effects to the HPV-vaccine

- 2011年 – 私たちが経験した最初のHPVワクチン副反応症例は、起立性調節障害の診断目的で紹介された患者だった。
- 2013 年 – 6-7人の症例を診て、これらの患者が呈する症状にはある傾向（パターン）があると考えられた。
- 2015年11月 – 300人を診断、700人の紹介患者あり
- 2011 – first patients referred to our clinic for evaluation due to orthostatic intolerance suspected to be side effects to the HPV-vaccine
- 2013 – after having evaluated 6-7 patients we suspects a pattern in the symptoms described by this group of patients.
- November 2015 – evaluated 300 patients, 700 referred

# これまでの私たちの活動は？

2015年11月23日

## What have we done?

- 副反応の報告
- 保健当局への報告
- 活動を広める
- 臨床家と研究者のネットワーク作り
- 公表論文 3報
- 5地域における”HPV-センター”の設立
- Reported side effects
- Informed health authorities
- Disseminating activities
- Established network of clinicians and researchers
- Published three papers
- 5 regional ”HPV-center”





## Reporting side effects

- 医療者と患者（薬の使用者）はデンマーク政府厚労省に直接、副反応を報告できる.
- 医療者は、副反応の可能性を認めた場合には報告するよう、法律で義務付けられている...
- Healthcare professionals and medicine users/relatives can report side effects directly to the Danish Health and Medicines Authority
- Health care professionals obliged by law to report possible side effects if they can not be dismissed...

# 副反応の可能性ありの症例

2015年11月23日

## Possible side effects

- 接種数 1.651.152件
- 重篤な副反応症例数 543

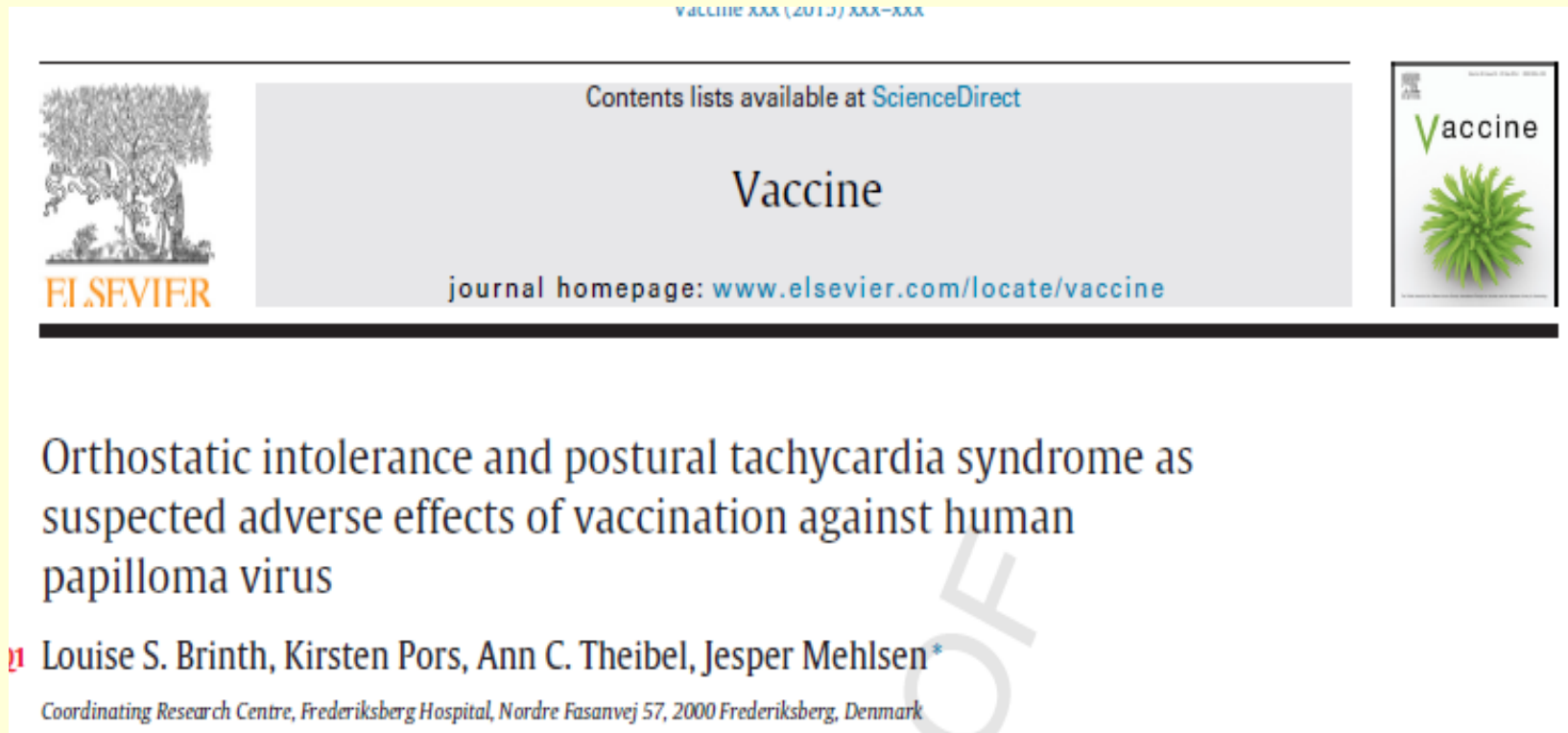
HPV-V	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (~6/30)	合計
副反応	288	66	43	95	514	192	387	1586
重篤な 副反応	25	7	9	18	186	96	202	543
接種数	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.467	36.191	1.651.152

HPV-vaccine	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Til 30. juni 2015	Total
Antal indbe- retninger	288	66	43	95	514	192	387	1586
Antal alvorlige	25	7	9	18	186	96	202	543
Antal solgte doser	347.690	151.476	163.374	349.730	488.224	114.467 <sup>4</sup>	36.191	1.651.152

# 最初の公表論文

## 1st paper

2015年11月23日



「HPVワクチンによる副反応が疑われた起立性調節障害と起立性頻脈症候群」

著者 ルイーセ・ブレント他

# ガーダシルによる副反応の可能性ありとして紹介された 起立性調節障害患者の概要

2015年11月23日

## Patients referred with orthostatic intolerance as a possible side effect to Gardasil

患者数:	紹介患者数78人　うち70人でHUT検査 最初の論文発表には35人を含めた
HUT検査時平均年齢:	23,3 歳 (年齢幅: 13 – 39)
症状発症時平均年齢:	22,0 歳 (年齢幅: 12 – 39)
身長: 168 cm、体重: 62,4 kg	
BMI: 22,0 kg/m <sup>2</sup>	<19: 13%; 19-25: 74%; 26-30: 3%; >30: 10%
発症前の身体活動の程度:	中程度: 29%; 高度: 71%
(国際標準化身体活動質問票: IPAQ-SF) (エリート選手: 33%)	
Number of patients:	78 patients referred 70 examined with HUT 35 included in first publication
Age at HUT :	23,3 år (range: 13 – 39)
Age at symptom onset:	22,0 år (range: 12 – 39)
Height: 168 cm	Weight: 62,4 kg
BMI: 22,0 kg/m <sup>2</sup>	<19: 13%; 19-25: 74% 26-30: 3%; >30: 10%
Level of activity before symptom onset: (IPAQ-SF)	Moderate: 29%; High: 71% (Elite:33%)



# ガーダシルによる副反応と考えられた起立性調節障害患者

## Patients with orthostatic intolerance as a possible side-effect to Gardasil

- ワクチン接種から発症までの時間: 9 日 (0-30日)
  - 発症から HUT試験までの時間: 1,9 年 (0-5年)
  - 症とワクチン接種回数:
    - 1回目接種後: 24%
    - 2回目接種後: 51%
    - 3回目接種後: 25%
  - 日常生活の支障の程度
    - 97 % 重度
    - 60% 通学または就労を中止
- 
- Time from vaccine to symptom-onset: 9 days (0-30)
  - Time from symptom-onset to HUT: 1,9 år (0-5)
  - Symptom onset after:
    - 1<sup>st</sup> vaccine: 24%
    - 2<sup>nd</sup> vaccine: 51%
    - 3<sup>rd</sup> vaccine: 25%
  - Activities of daily living
    - 97 % seriously affected
    - 60% had quit school/work

# 症状

• 起立性調節障害	100%
• 嘔気	94%
• 頭痛	82%
• 疲労	82%
• 動悸	77%
• 認知障害	77%
• 皮膚病変	76%
• 体節性ジストニア	68%
• 神経障害性疼痛	68%
• 睡眠障害	61%
• 筋力低下	61%

# Symptoms

2015年11月23日

• Orthostatic intolerance	100%
• Nausea	94 %
• Headache	82 %
• Fatigue	82 %
• Palpitations	77 %
• Cognitive dysfunction	77 %
• Skin changes	76 %
• Segmental dystonia	68 %
• Neuropathic pain	68 %
• Sleeping disorder	61 %
• Muscular weakness	61 %

# 症状

## Symptoms

- 試験 Compass-31の結果
  - +POTS : 52.7
  - POTS : 45.6 ( $p=0.194$ ; 統計学的有意差なし )
  - (健常対照の場合: 9.6
  - “自律神経障害”ありの患者の場合: 39.2)
- Compass-31
  - +POTS: 52,7
  - POTS: 45,6 ( $p=0,194$ )
  - (Healthy controls: 9,6
  - Patients with "autonomic failure": 39,2)

# 2つめの公表論文

## 2nd paper

2015年11月23日

Dan Med J 62/4

April 2015

DANISH MEDICAL JOURNAL

1

### Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine

Louise Brinth<sup>1,2</sup>, Ann Cathrine Theibel<sup>1,2</sup>, Kirsten Pors<sup>1</sup> & Jesper Mehlsen<sup>1,2</sup>

症候なのか疾患なのか?  
Symptom or disease?

POTSが妥当な診断か?  
Is POTS a relevant diagnosis?

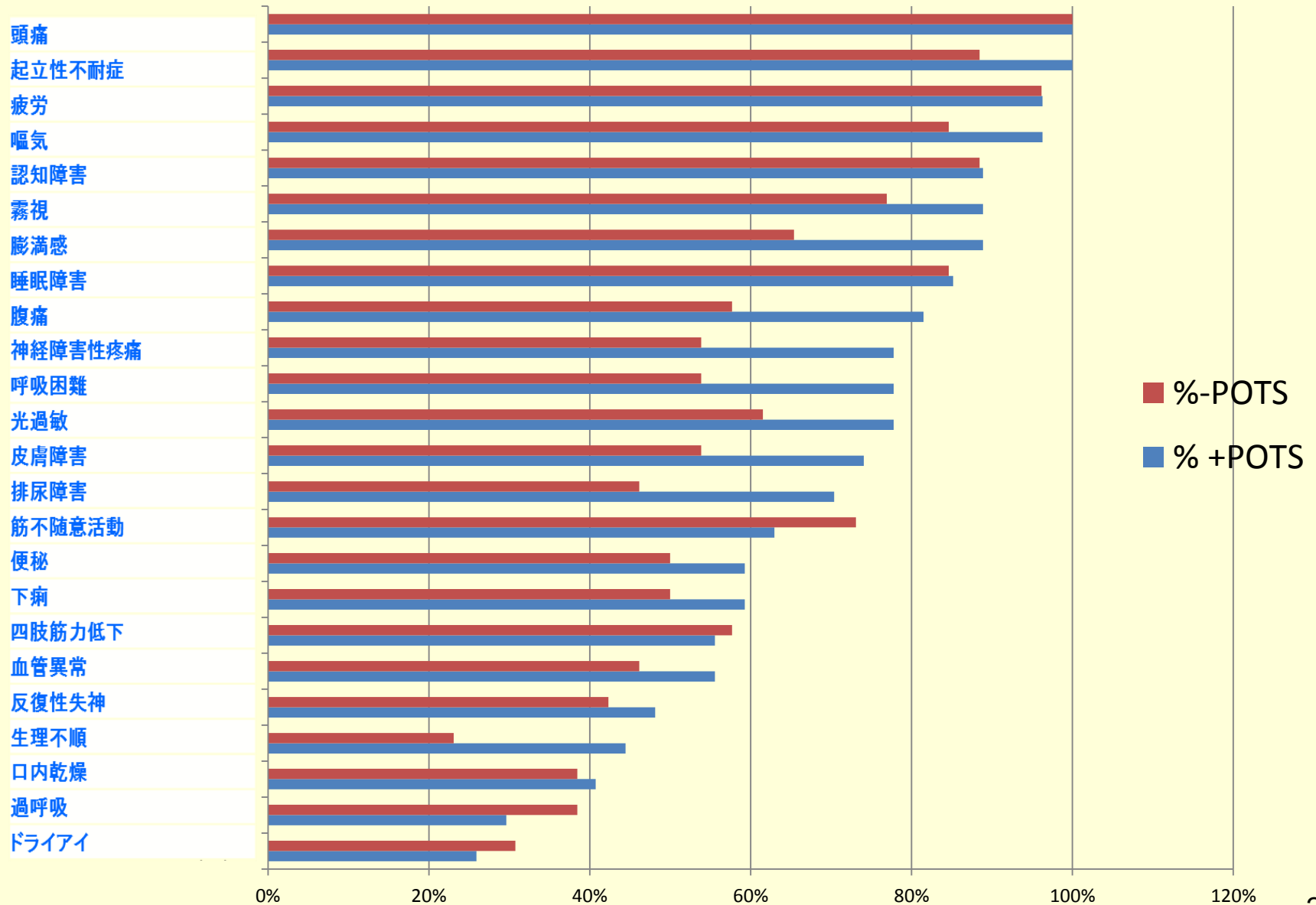
「4価HPVワクチンによる副反応が疑われた症例」

デンマーク医学雑誌 2015年4月号



# POTS診断ありでもなしでも、各種症状の発症割合はほぼ同じ

2015年11月23日



# 3つめの公表論文

## 3rd paper

2015年11月23日

## Is Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis a Relevant Diagnosis in Patients with Suspected Side Effects to Human Papilloma Virus Vaccine?

### Abstract

The quad valent human papilloma virus vaccine (Q-HPV-vaccine) was included into the Danish childhood vaccination program in 2009. During the past years possible side effects have been described in several countries encompassing a collection of symptoms consistent with pronounced autonomic dysfunction coupled with severe non-migraine-like headache, excessive fatigue, cognitive dysfunction, gastrointestinal discomfort and widespread pain of a neuropathic character.

The assessment of the prevalence and the possible pattern in symptoms suspected to be side effects has been hampered by a lack of consistency in the diagnostic criteria applied on seemingly similar symptom complexes. As fatigue and fatigability is a prominent symptom in many of the patients with suspected side effects to the vaccine, chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) could be suspected to be a suitable diagnosis.

### Research Article

Volume 1 Issue 1 - 2015

**Louise Brinth\*, Kirsten Pors, Anna-Alexandra Grube Hoppe, Iman Badreldin and Jesper Mehlsen**

*Frederiksberg Hospital, Denmark*

**\*Corresponding author:** Louise Brinth, Coordinating Research Centre, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, Nordre Fasanvej 57, 2000 Frederiksberg, Denmark, Tel: +45-38163437; Fax: +45-38163390; Email: Louise.schouborg.brinth@regionh.dk

「慢性疲労症候群/筋痛性脳脊髄炎は、HPVワクチンの副反応が疑われる患者の診断として妥当か？」

diagnostic criteria for CFS/ME regarding to the Canadian and the IOM (Institute of Medicine) criteria respectively and suggest that CFS/ME may be a suitable diagnosis for patients with severe and persistent suspected side effects to the Q-HPV vaccine.

# 3つめの公表論文

## 3rd paper

2015年11月23日

- 主な知見: 我々が診断し、HPVワクチンの副反応を疑った症例のほとんどが筋痛性脳脊髄炎の診断基準を満たしている
- Primary finding: Most of the patients we see with suspected side effects to the HPV-vaccine fulfills the diagnostic criteria for ME

# 診断上の混乱

2015年11月23日

Diagnostic mess....

- HPVワクチン関連神経免疫異常症候群
- 体位性起立性頻脈症候群
- 複合性局所疼痛症候群
- 筋痛性脳脊髄炎／慢性疲労症候群
- 線維筋痛症
- 心因性/"機能的障害"
- 多発性硬化症
- 急性散在性脳脊髄炎
- 小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害
- 不安/抑うつ
- 代理ミュンヒハウゼン症候群
- HANS
- POTS
- CRPS
- ME/CFS
- Fibromyalgia
- Psychogenic/"Functional disorder"
- MS
- ADEM
- PANDAS
- Anxiety/Depression
- Munchausen by proxy



# デンマークの現状は？

2015年11月23日

## What is going on in Denmark?

- 副反応報告数の増加
- 2015年3月26日 テレビドキュメンタリー放映
- HPVワクチンによる副反応が疑われるさまざまな症状を訴える患者のために、5地域にセンターを開くことが約束されたー2015年春過ぎには開設予定となった.
- An increasing number of ADR
- TV-documentary March 26th 2015
- "Danish Regions" promises to open 5 regional centres for patients with diffuse symptoms suspected to be side effects to the HPV-vaccine – plans to open late spring 2015

# デンマークの現状は？

## What is going on in Denmark?

- ~ 2000人近い患者が5つの "HPV-centres"に紹介された.
  - 保健大臣は、5つのセンターに対して患者たちに均一な診断と治療を提供するよう求めている.
  - 保健当局は、5つのHPVセンターの患者に対する診断・治療に関する基準の決定と実施を予定している.
- 
- ~ 2000 patients referred to 5 regional "HPV-centres"
  - Health minister wants the five regional centers to offer same evaluation and treatment of the patients
  - Health authorities will decide on and implement criterias for evaluation and treatment of patients in the 5 regions HPV-centers

# 2014年12月、EMA(欧州医薬品庁) とデンマークのリスク評価委員会はPOTS/CRPSに関して以下を発表

2015年11月23日

EMA (European Medicines Agency) and Danish risk assessment December 2014 concerning POTS/CRPS

- 12月、PRAC（医薬品安全性監視リスク評価委員会）はガーダシルの安全性に関して、HPVワクチンとPOTS/CRPSの関係について詳細な検討をおこなったが、その因果関係については今のところ、その可能性を否定も肯定もできないと結論づけた.
- そこで、今後はガーダシルの安全性についてPOTS/CRPSの綿密なモニタリングが必要であり、POTSやCRPSを示唆する症状を記載した特別な質問票を作成し、適切な副作用報告が得られるよう追跡調査が行われることになった.
- In the December review of Gardasil® safety, the possible connection between the HPV vaccine and POTS1 and CRPS2 was thoroughly assessed. The PRAC concluded that presently it is not possible to confirm or disprove that there is a causal relationship between Gardasil® vaccination and the occurrence of POTS and CRPS, respectively.
- Therefore, POTS and CRPS should be monitored closely in future reviews of Gardasil® safety, and a special initiative in the form of a new questionnaire has been launched to ensure appropriate follow-up on ADR reports that describe symptoms suggestive of POTS or CRPS.

## EMA(European Medicines Agency)

- 2015年7月13日プレスリリース: EMAはHPVワクチンのプロフィールについてさらなる解明を進める.
- レビューにおいて、PRACはHPVワクチン後のCRPS&POTSの発生頻度とその因果関係を含めて最新の科学的知見を考察する. PRACはそのレビューに基づき、製品概要を変更するかどうかを決定し、患者や医療関係者に対する情報提供を改善する. 現在見直しは進行中だが、ワクチンの推奨に関しては何ら変更はない.
- 結果: 現在、HPVワクチンがCRPS/POTSの原因であると支持するエビデンスはない. したがって、現在の製品概要を改訂したり、ワクチン使用法を変更する理由はない.
- Press release 13/07/2015 : EMA to further clarify safety profile of human papillomavirus (HPV) vaccines
- In its review the PRAC will consider the latest scientific knowledge, including any research that could help clarify the frequency of CRPS and POTS following vaccination or identify any causal link. Based on this review, the Committee will decide whether to recommend any changes to product information to better inform patients and healthcare professionals. While the review is ongoing there is no change in recommendations for the use of the vaccine.
- Result: The PRAC concluded that the available evidence does not support that CRPS and POTS are caused by HPV vaccines. Therefore there is no reason to change the way the vaccines are used or amend the current product information

# デンマークでの対応は？

2015年11月23日

## What is going on in Denmark?

- EMAの結論を保健当局も追認
- 政府が(HIVワクチン)の副作用調査のために  
向こう三年間に7,000,000クローネ（1億  
2,360万円）の予算を計上
- EMA-conclusion adopted by health  
authorities
- 7.000.000 Danish Kroner ~123.600.000 JPY  
given to research in suspected side effects  
over next 3 years (government)



# デンマークの現状は？

2015年11月23日

## What is going on in Denmark?

- HPVワクチンの接種率は低下しつつある.
- EMAはCRPSやPOTSが副作用である可能性を検討中
- デンマークではHPVワクチンの副作用が疑われる患者のために、5つのHPVセンターを設置－これまで2,000人以上の患者が紹介されてきている.
- 研究調査が必要であり、その計画と資金も...
- Vaccination rates are decreasing
- EMA looking into CRPS and POTS as possible side effects
- Five "HPV-centres" in Denmark – patients referred with suspected side effects to the HPV-vaccine –so far more than 2000 patients referred
- Research needed – and planned and funded....

## Research

- 病態生理は？
  - 神経炎症？
  - 自己免疫？
  - 小径線維ニューロパチー？
  - 心身症？
  - ミトコンドリア機能異常？
  - 自律神経障害？
  - 神経細胞死？
  - 毒性発現？
- Pathophysiology?
  - Neuroinflammation?
  - Autoimmunity?
  - Small fiber neuropathy?
  - Psychosomatic?
  - Mitochondrial dysfunction?
  - Autonomic dysfunction?
  - Cellular depletion?
  - Toxic reaction?

## Research

- 病態生理は？

- 神経炎症？

- 病態生理の中心にあるのは何か？

- What is the primary pathological problem?

- 免疫系ユーロパチー？

- Small fiber neuropathy?

- 心身症？

- Psychosomatic?

- ミトコンドリア

- Mitochondrial dysfunction?

- 自律神経障害？

- Autonomic dysfunction?

- 神経細胞死？

- Cell death?

- 毒性発現？

- Toxic reaction?

HPVワクチンとの因果関係は？  
Causal link to the HPV-vaccine?

## Research

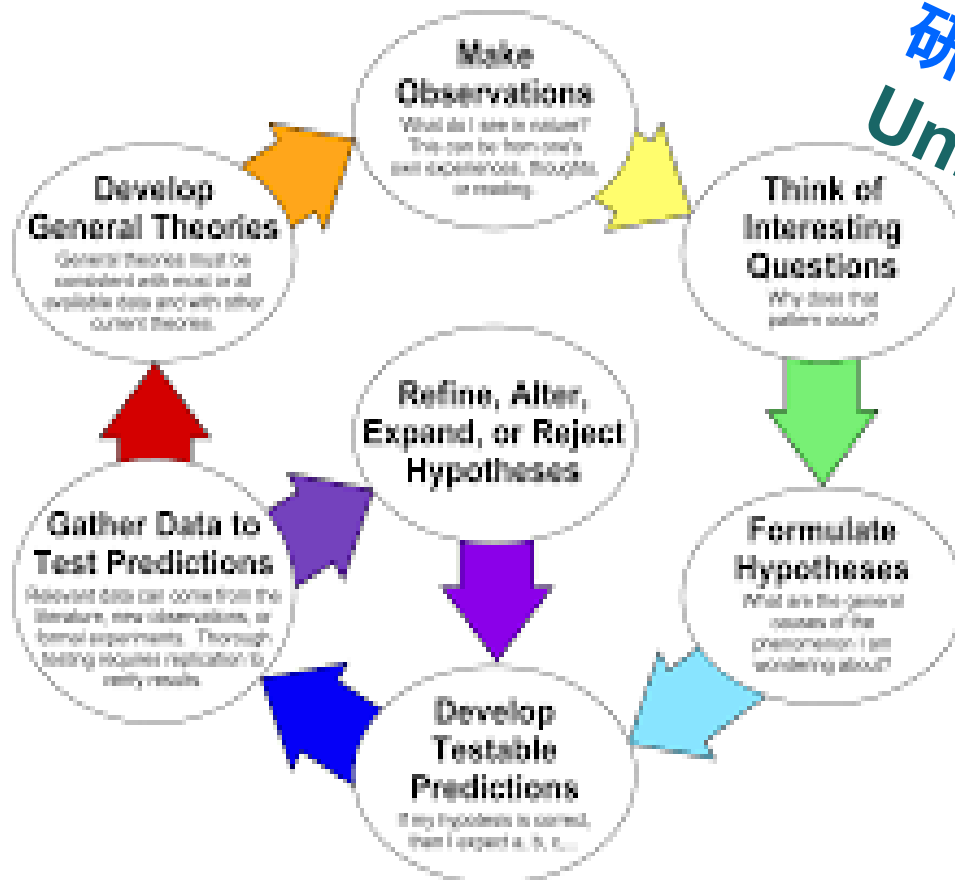
1. 症例の定義
2. 神経炎症
3. 小径線維ニューロパチー
4. ナルコレプシー
5. 自己免疫
6. ミトコンドリア機能異常
7. 遺伝的素因

1. Case definition
2. Neuroinflammation
3. Small fiber disease
4. Narcolepsy
5. Autoimmunity
6. Mitochondrial dysfunction
7. Genetic susceptibility

## Research

### 科学的研究のプロセス

The Scientific Method as an Ongoing Process



研究仮説を共通にして?  
Unifying hypothesis?

協同と情報交換を  
Collaboration  
and communication



## Research

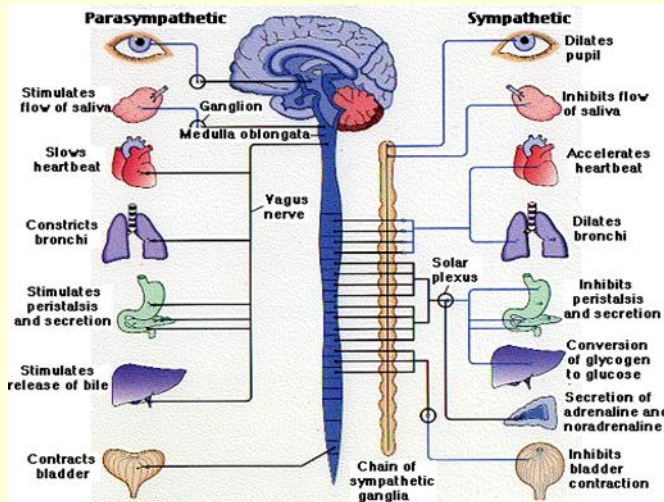
### 科学的研究のプロセス

The Scientific Method as an Ongoing Process



- 日本とデンマークで
- 独立に
- 並行して
- 共通の目的のもと
- 共通の研究仮説をたて
- 同じ結論を導く?
- Japan and Denmark
- Independently
- Simultaneously
- Same observations
- Same hypothesis
- Same conclusion?

## Conclusion



- 自律神経障害 ~ 多くのそしてさまざまな症状
- 中枢自律神経線維網
- 中心となる病態生理機構は?
- Autonomic dysfunction ~ many and "diffuse" symptoms
- Central autonomic network
- Primary pathophysiological process?

中枢自律神経線維網は内部制御システムとしての必須部分であり、これにより、脳は内臓運動神経、神経内分泌、痛み、生存に必要な行動反応をコントロールしている。中枢自律神経線維網には、島皮質、扁桃体、視床下部、中脳水道周囲灰白質、傍小脳脚核複合体、孤束核、延髄腹外側野が含まれる。

*The central autonomic network (CAN) is an integral component of an internal regulation system through which the brain controls **visceromotor, neuroendocrine, pain, and behavioral responses** essential for survival. It includes the insular cortex, amygdala, hypothalamus, periaqueductal gray matter, parabrachial complex, nucleus of the tractus solitarius, and ventrolateral medulla.*

# この問題がなぜそんなに困難なのか

2015年11月23日

## Why is this so difficult?



- ワクチンの副作用
- Vaccine side effect



- 心身症?
- Psychosomatic disorder ?

状態？  
Status?

線維筋痛症？  
Fibromyalgia??  
ME/CFS?

複合性局所疼痛症候群？  
CRPS?

機能的障害/心身症？  
Functional disorder/Psychosomatic?

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群？

POTS?  
体位性起立性頻脈症候群？

Diagnosis?

診断？

Vaccine  
ワクチン

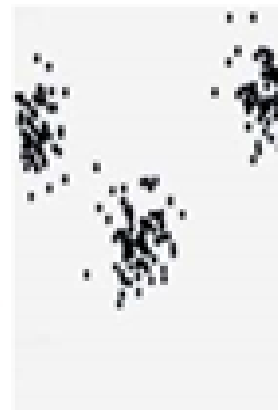
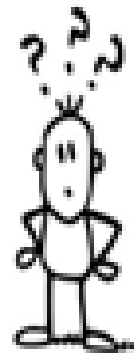


Symptoms  
症状

Psyche  
精神



Soma  
身体



One heterogeneous group?

不均一な1疾患か(あるいは複数の疾患群か)？

複合性局所疼痛症候群？

機能性障害/心身症？

CRPS?

Functional

disorder/Ps

matic?

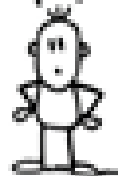
POTS?

体位性

線維筋痛症？

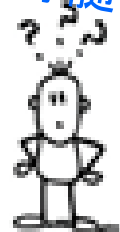
Fibromyalgia???

ME/CFS?



状態？  
Status?

筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群？



Diagn

真実を共有しましょう!?  
Shared reality!?

Vaccine  
ワクチン

Soma  
身体

↑精神



One heterogeneous group?

不均一な1疾患か(あるいは複数の疾患群か)?

