参考資料2

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム

子宮頸がんワクチンについて考える

日　時：平成 26 年 12 月 10 日（水）13:00～16:30
場　所：日本医師会館　大講堂
〒113-8621　東京都文京区本駒込 2-28-16
℡　03-3946-2121（代）

13:00　挨拶 1　　横倉　義武（日本医師会長）
13:05　挨拶 2　　髙久　史麿（日本医学会長）

総合司会　小森　貴（日本医師会常任理事）
座長　髙久　史麿

13:10　1．子宮頸がん発症を予防する時代－HPV ワクチンの有効性 Update－
小西　郁生（日本産科婦人科学会理事長／京都大学婦人科学産科学教授）

13:30　2．子宮頸がん予防（ＨＰＶ）ワクチンの安全性について：副反応検討部会等における検討状況
倉根　一郎（国立感染症研究所副所長）

13:50　3．HPV ワクチン関連神経免疫症候群（HANS）の病態と発症要因の解明について
西岡久寿樹（東京医科大学医学総合研究所長）

14:10　指定発言　多発する HPV ワクチン副反応例の臨床的解析
横田　俊平（国際医療福祉大学病院長／小児科教授）

14:20　4．治療に関する一つの考え方
宮本　信也（筑波大学　人間系長）

14:40　指定発言　子宮頸がんワクチン後の痛みの診療
奥山　伸彦（JR 東京総合病院副院長／小児科部長）

14:50　5．子宮頸がんワクチン接種後の女児にみられる脳神経症状
池田　修一（信州大学医学部長／第三内科教授）

15:10　6．慢性痛における機能性や器質性の病態
牛田　享宏（愛知医科大学 学際的痛みセンター教授）

15:30　休憩（20 分）

15:50　総合討論　　司会　小森　貴　髙久　史麿

16:30　終了

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」
（平成26年12月10日、日本医師会館）

子宮頸がん発症を予防する時代
―HPVワクチンの有効性Update―

公益社団法人 日本産科婦人科学会 理事長
京都大学医学部 婦人科学産科学 教授
小西 郁生

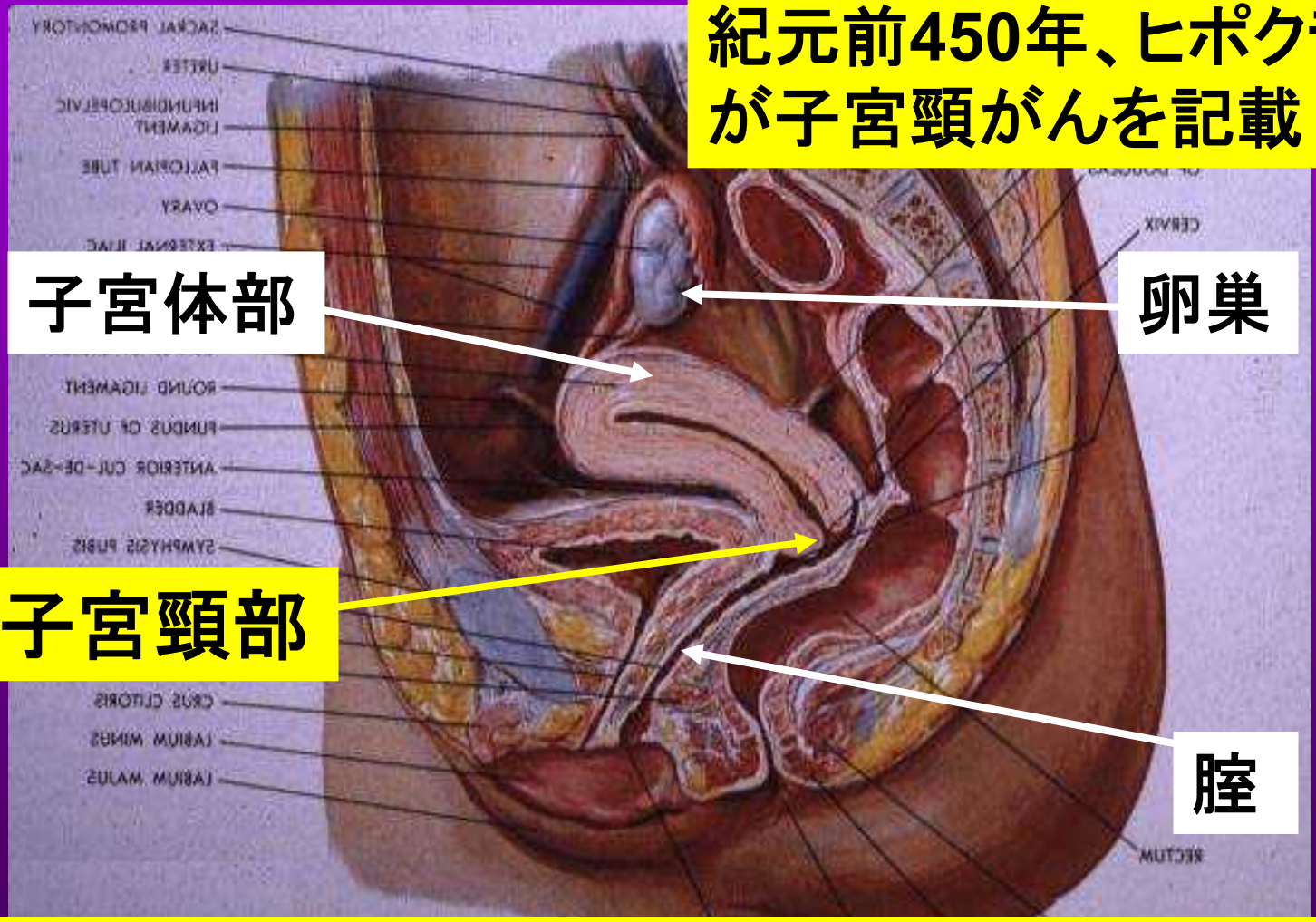
日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」 COI 開示
氏名　　小西郁生

発表者のCOI開示（平成23年～平成25年）

①顧問：　なし
②株保有・利益：　なし
③特許使用料：　なし
④講演料：　ヤンセンファーマ、GSK、MSD
⑤原稿料：　金原出版、メジカルビュー、エルゼビア
⑥受託研究・共同研究費：　なし
⑦奨学寄付金：　中外製薬
⑧寄附講座所属：　なし
⑨贈答品などの報酬：　なし

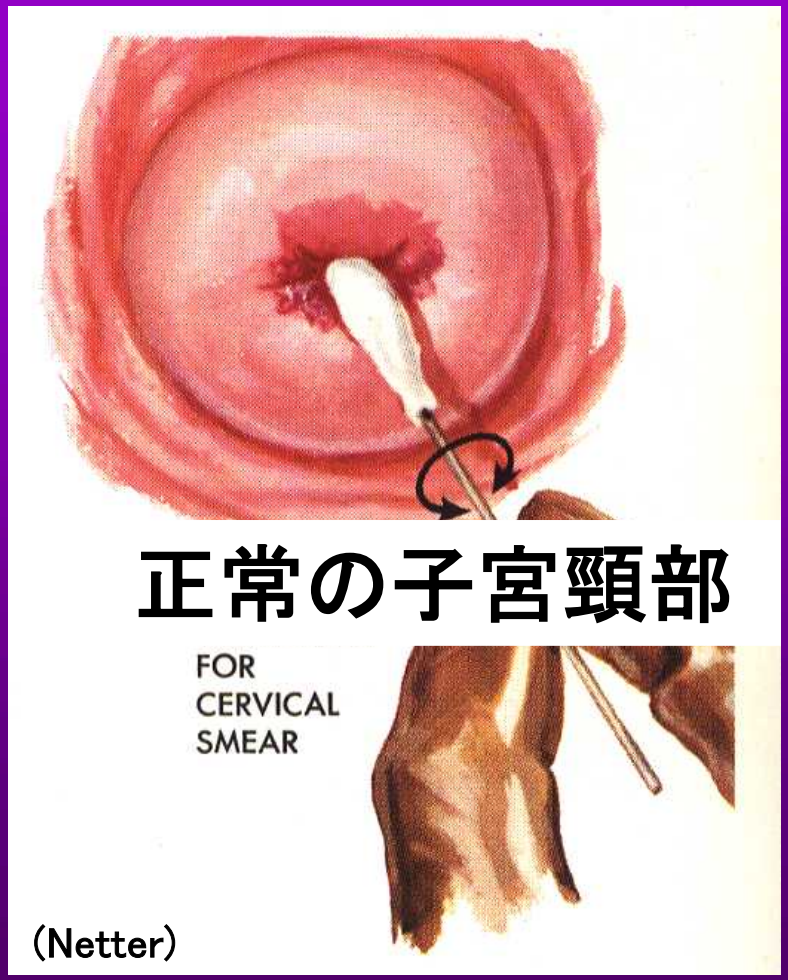
この地球上で最も美しい存在＝女性

紀元前450年、ヒポクラテスが子宮頸がんを記載！



美しい子宮に、がんが発生することが・・・

初期は無症状、進行した子宮頸がんは

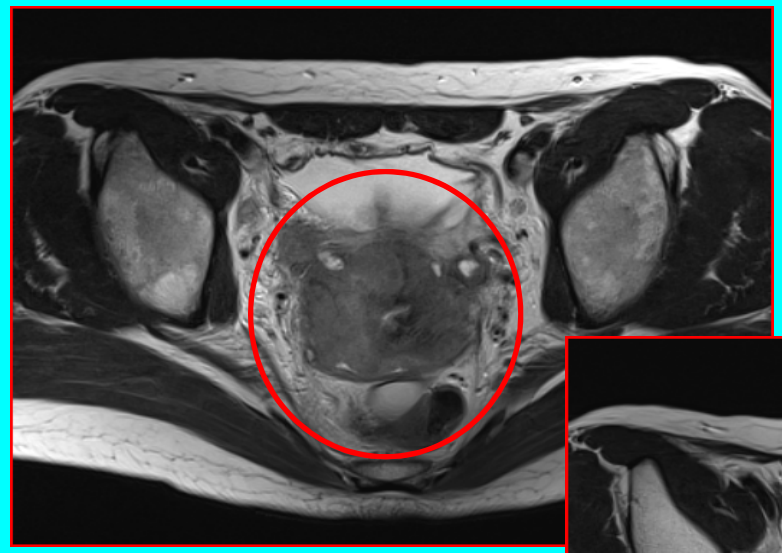


正常の子宮頸部

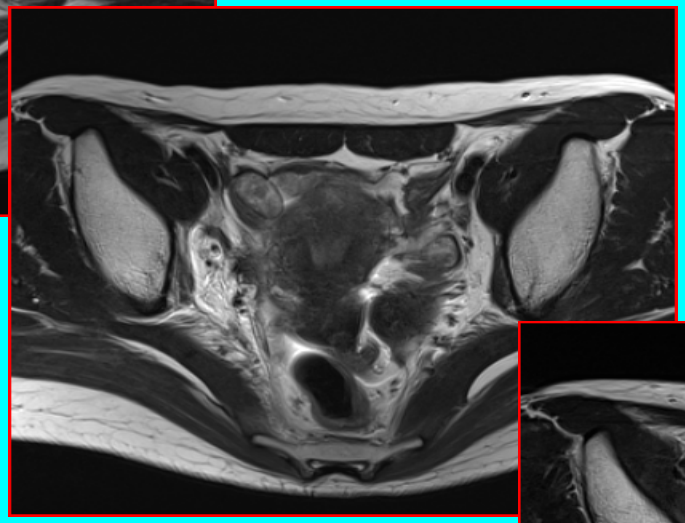
不正出血や性交後
出血を訴えて来院！

内診すると、ただちに子宮頸がんとわかります！

37歳、進行子宮頸がんで放射線療法を受けた

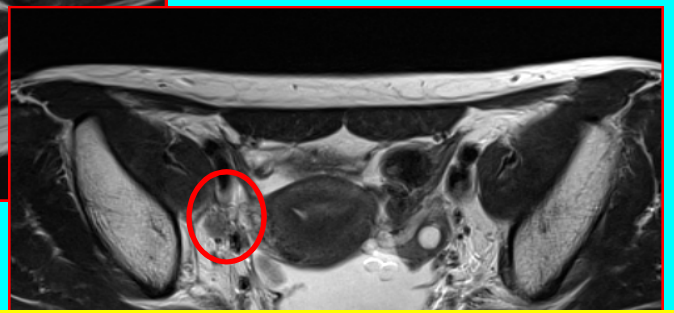


37歳 2G2P
治療開始前MRI画像
両側骨盤壁に達する腫瘍を認めた

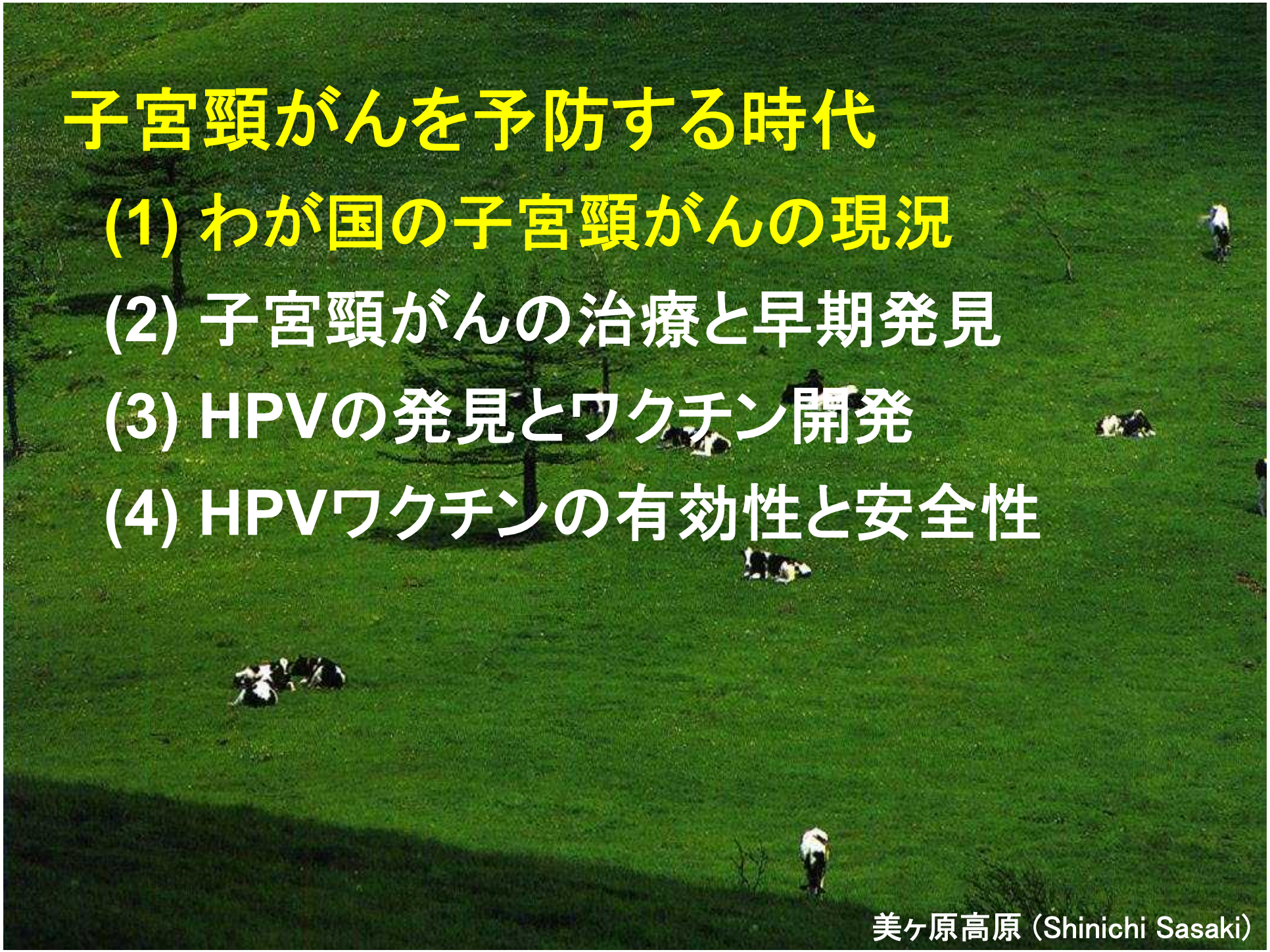


画像上、腫瘍消失
リンパ節も縮小

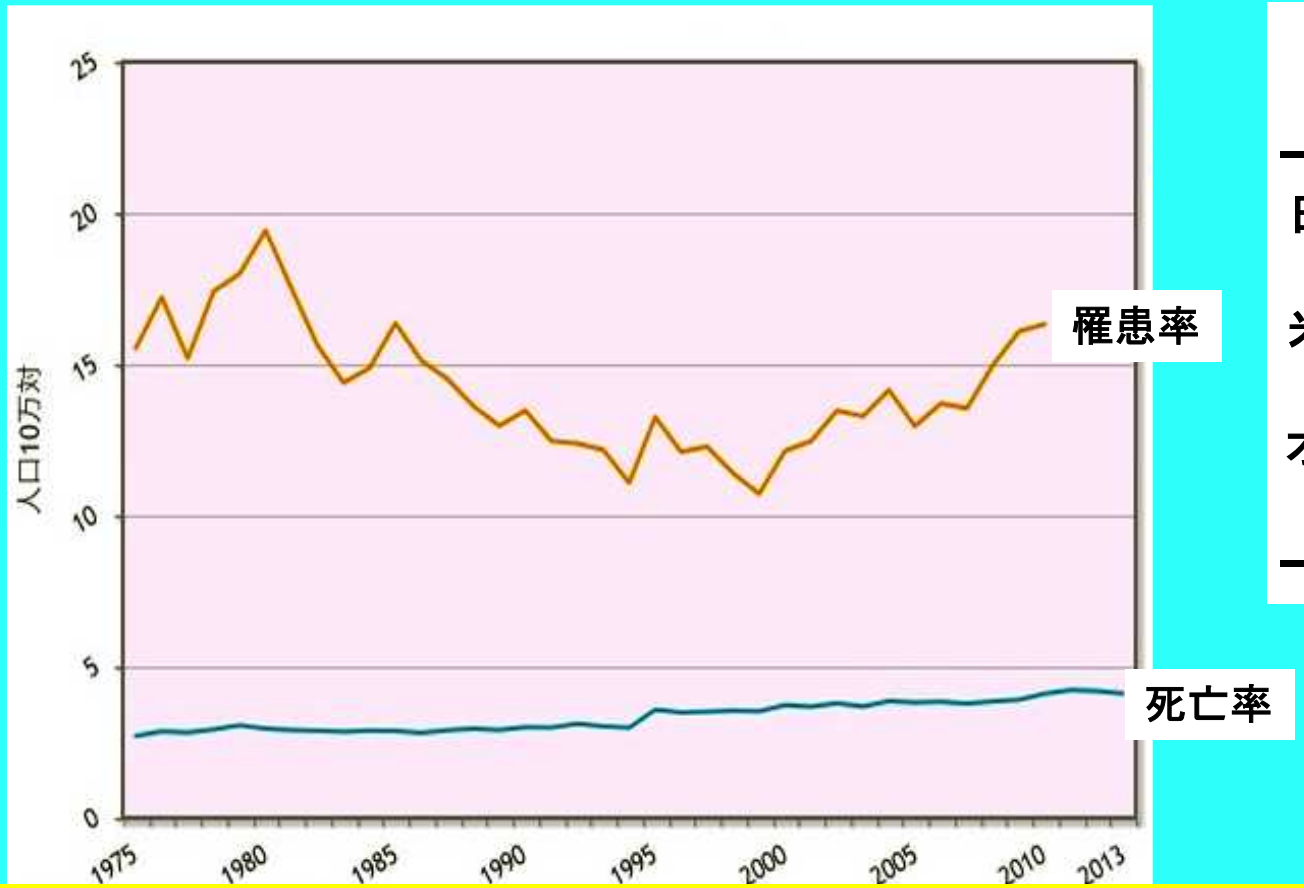
CCRT終了後MRI画像



2500年以上、女性は子宮頸がんに悩まされてきた
→男性にも、子どもたちにも、深刻な事態となります


子宮頸がんを予防する時代
(1) わが国の子宮頸がんの現況
(2) 子宮頸がんの治療と早期発見
(3) HPVの発見とワクチン開発
(4) HPVワクチンの有効性と安全性
美ヶ原高原 (Shinichi Sasaki)

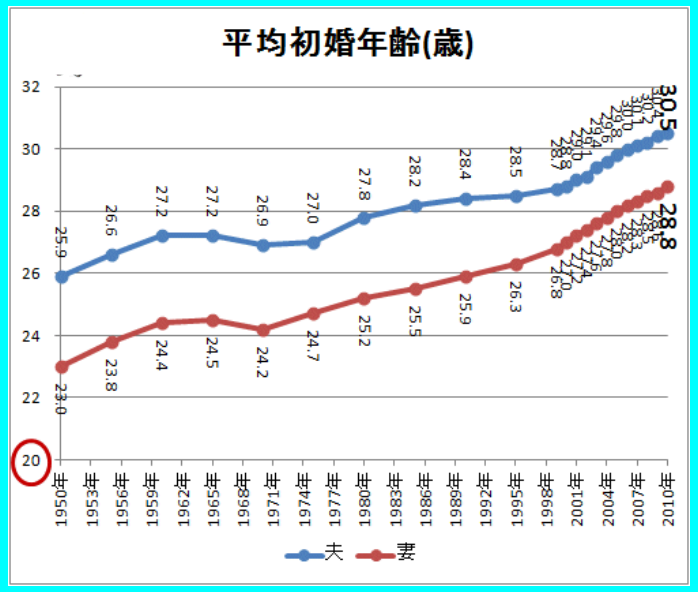
わが国で、子宮頸がんの罹患率、死亡率が増加

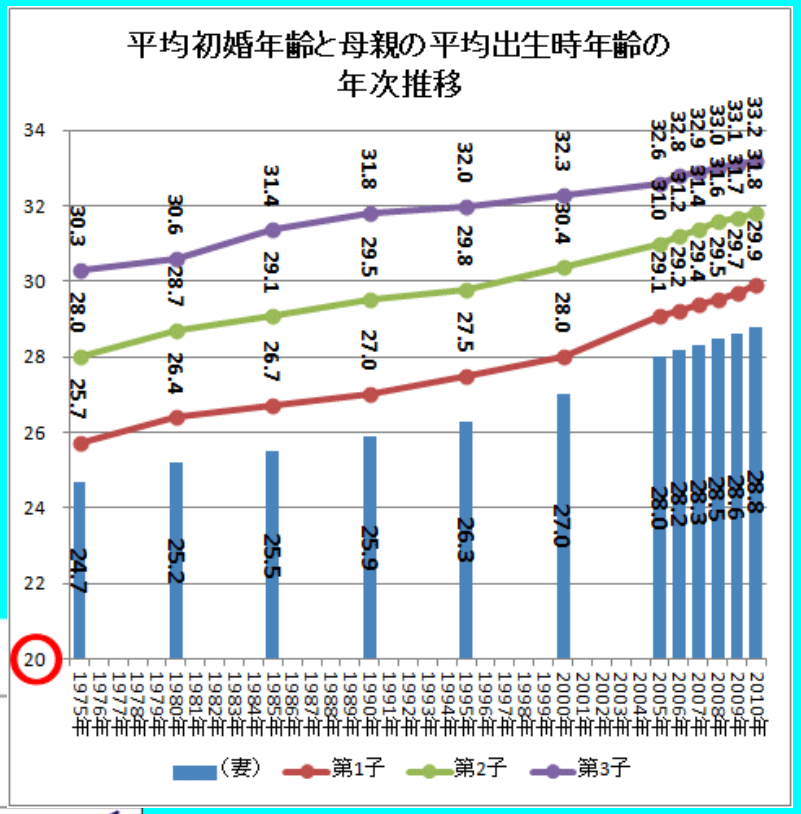


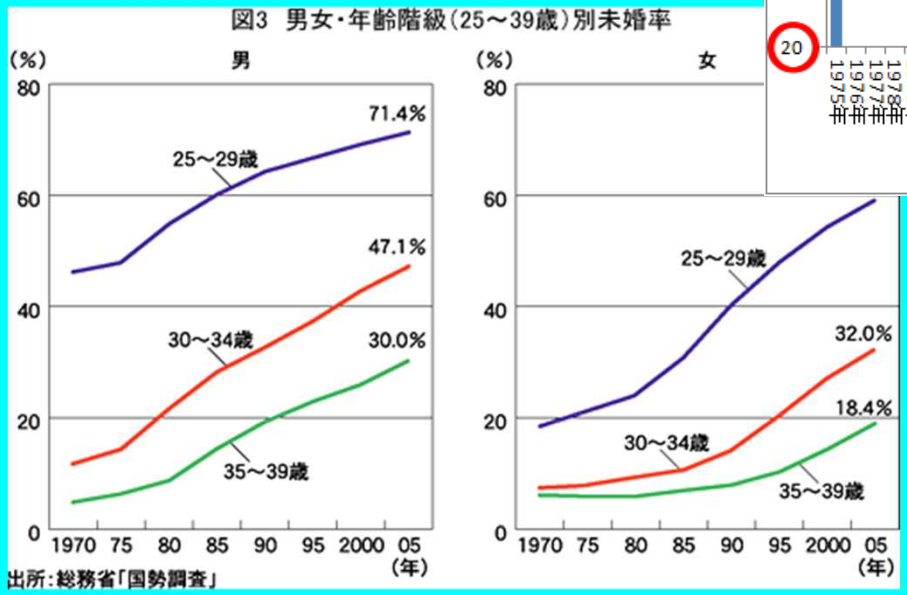
	罹患率（人工10万対）	死亡率（人工10万対）
日本	16.3	4.2
米国	7.8	2.3
オーストラリア	8.9	2.0

毎年、10,000人以上の女性が子宮頸がんを発症、3,000人以上が死亡！世界中で、日本だけ増加！

女性の結婚・妊娠年齢が上昇するなかで





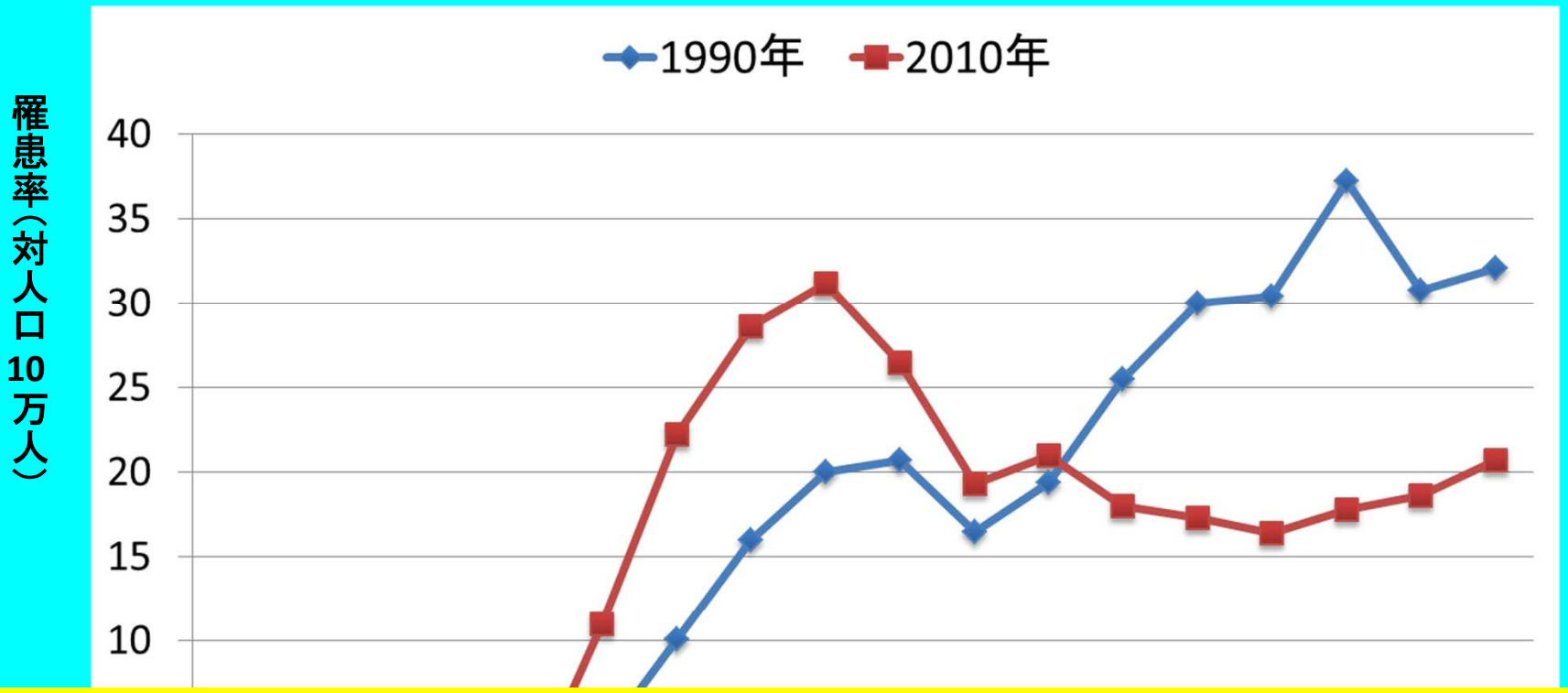


<u>平均初婚年齢</u>(平成24年)
男性＝ 30.8歳、女性＝29.2歳

<u>生涯未婚率</u> (50歳までにしていない)
男性＝ 20.1%、女性＝10.6%

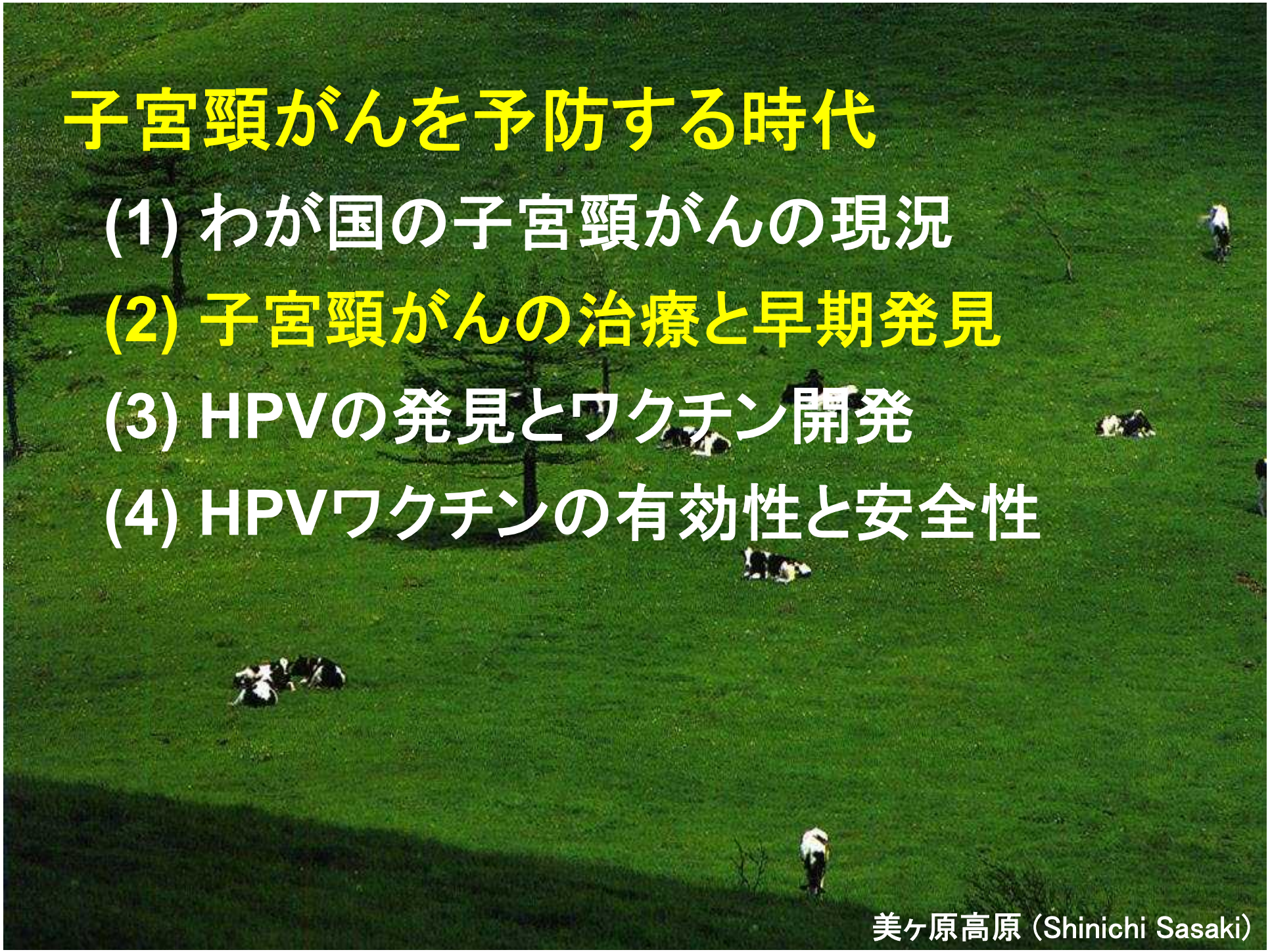
<u>第1子出生年齢＝ 30.1歳</u>(平成23年)

子宮頸がんの発症が若年層にシフト！



実際、若年女性の子宮頸がんによる死亡数も増加している
25-34歳 87人死亡、35-44歳 330人死亡（2011年）!

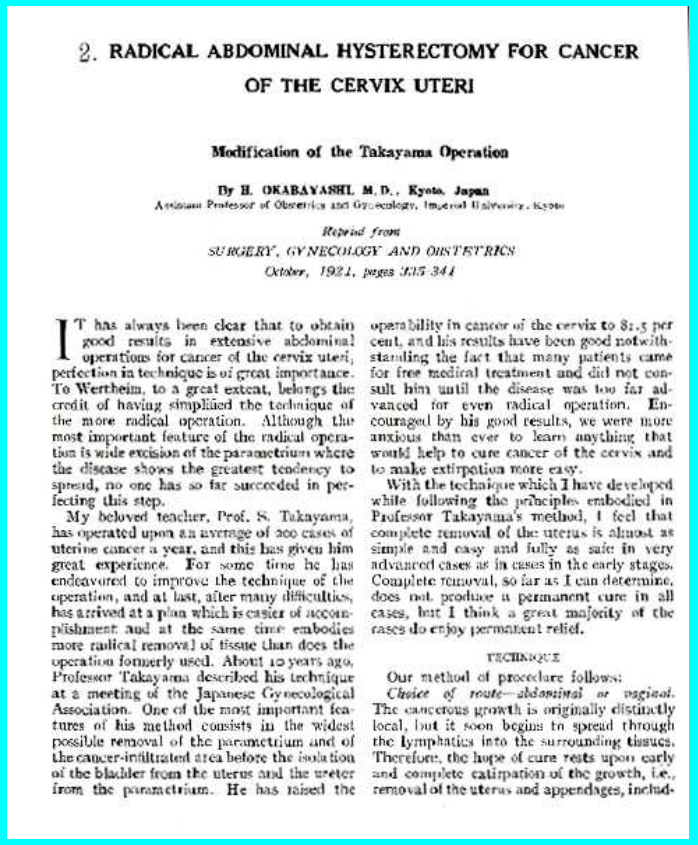
わが国の少子化問題を考えても、若い女性が子宮頸がんで「子宮を失う」「命を失う」ことは非常に深刻な問題です！


子宮頸がんを予防する時代
(1) わが国の子宮頸がんの現況
(2) 子宮頸がんの治療と早期発見
(3) HPVの発見とワクチン開発
(4) HPVワクチンの有効性と安全性
美ヶ原高原 (Shinichi Sasaki)

1921年、広汎子宮全摘術（岡林術式）は日本において確立された

岡林秀一 (1884-1953)

1921年、その手技を Surgery, Gynecology and Obstetrics 誌に発表



2. RADICAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY FOR CANCER OF THE CERVIX UTERI

Modification of the Takayama Operation

By H. OKABAYASHI, M.D., Kyoto, Japan

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Imperial University, Kyoto

Reprint from
SURGERY, GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
October, 1921, pages 335-344

IT has always been clear that to obtain good results in extensive abdominal operations for cancer of the cervix uteri, perfection in technique is of great importance. To Wertheim, to a great extent, belongs the credit of having simplified the technique of the more radical operation. Although the most important feature of the radical operation is wide excision of the parametrium where the disease shows the greatest tendency to spread, no one has so far succeeded in perfecting this step.

My beloved teacher, Prof. S. Takayama, has operated upon an average of 300 cases of uterine cancer a year, and this has given him great experience. For some time he has endeavored to improve the technique of the operation, and at last, after many difficulties, has arrived at a plan which is easier of accomplishment and at the same time embodies more radical removal of tissue than does the operation formerly used. About 10 years ago, Professor Takayama described his technique at a meeting of the Japanese Gynecological Association. One of the most important features of his method consists in the widest possible removal of the parametrium and of the cancer-infiltrated area before the isolation of the bladder from the uterus and the ureter from the parametrium. He has raised the operability in cancer of the cervix to 82.5 per cent, and his results have been good notwithstanding the fact that many patients came for free medical treatment and did not consult him until the disease was too far advanced for even radical operation. Encouraged by his good results, we were more anxious than ever to learn anything that would help to cure cancer of the cervix and to make extirpation more easy.

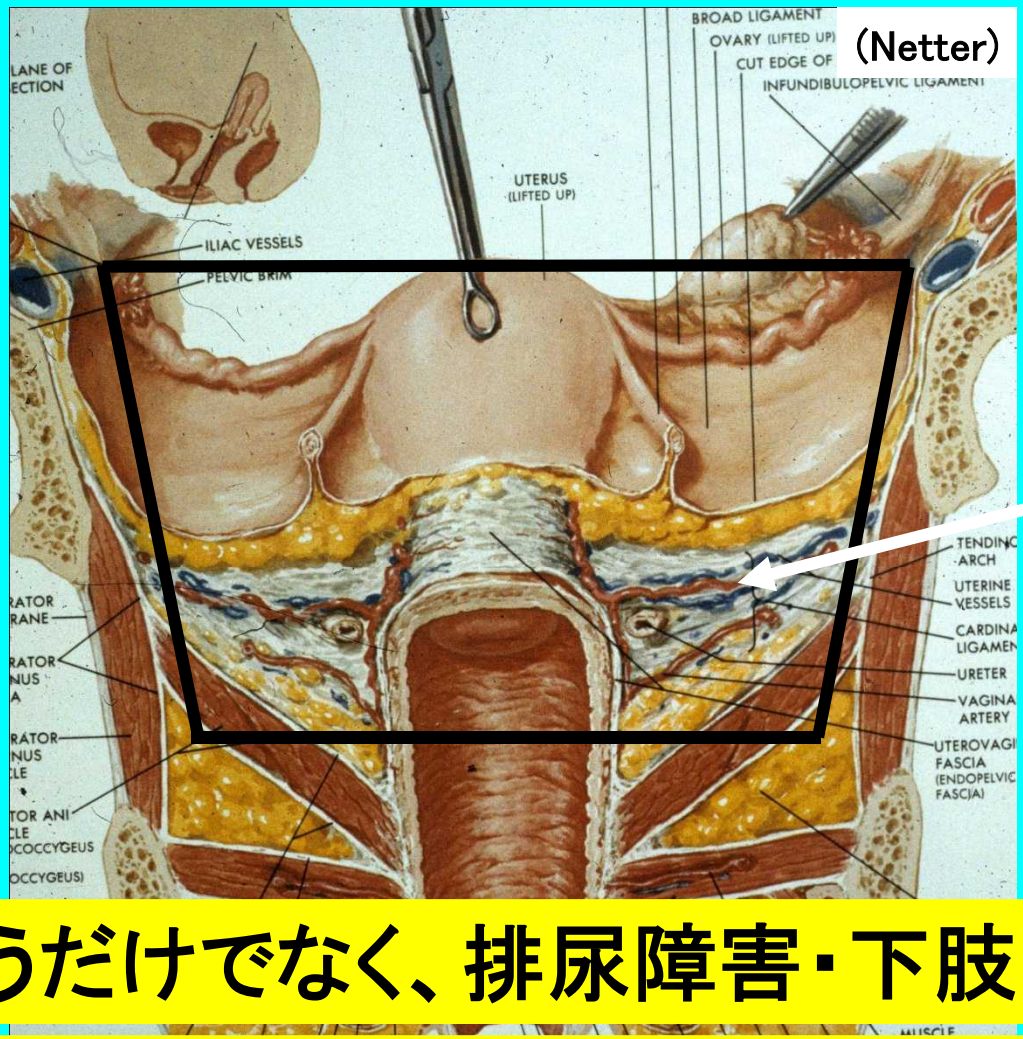
With the technique which I have developed while following the principles embodied in Professor Takayama's method, I feel that complete removal of the uterus is almost as simple and easy and fully as safe in very advanced cases as in cases in the early stages. Complete removal, so far as I can determine, does not produce a permanent cure in all cases, but I think a great majority of the cases do enjoy permanent relief.

TECHNIQUE

Our method of procedure follows:

Choice of route—abdominal or vaginal. The cancerous growth is originally distinctly local, but it soon begins to spread through the lymphatics into the surrounding tissues. Therefore, the hope of cure rests upon early and complete extirpation of the growth, i.e., removal of the uterus and appendages, includ-

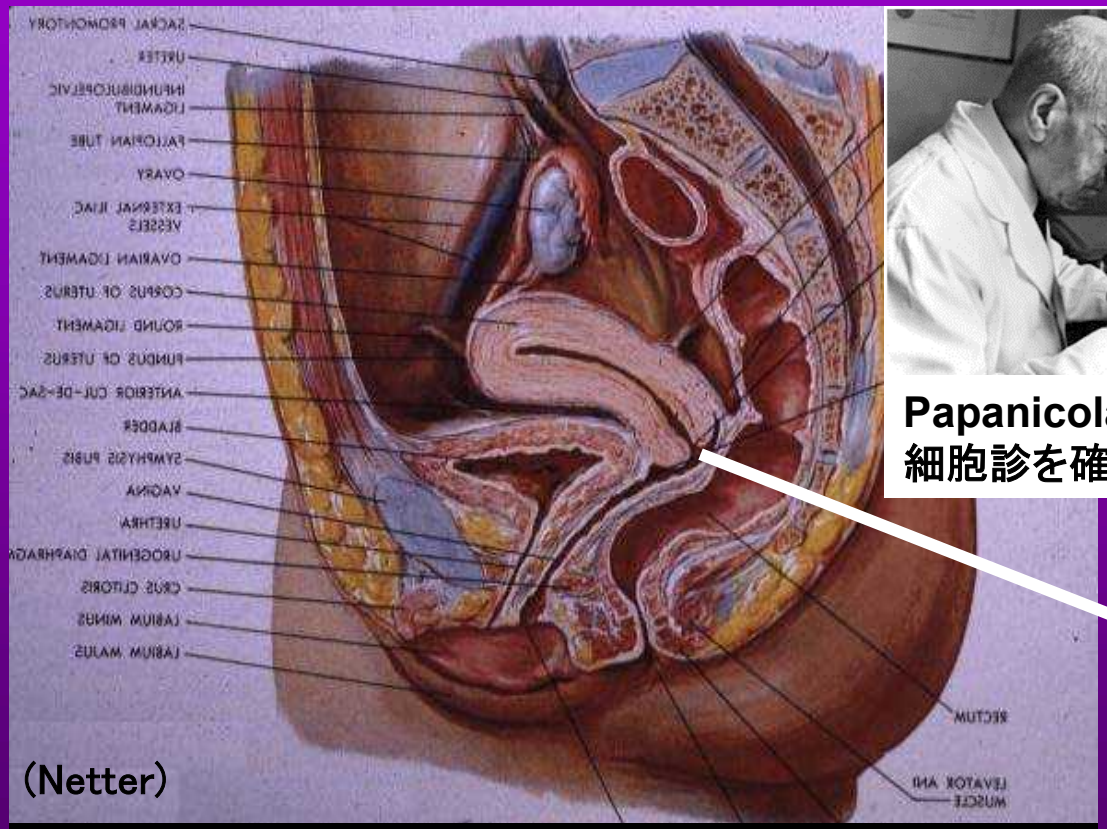
広汎子宮全摘術は基靭帯を切除



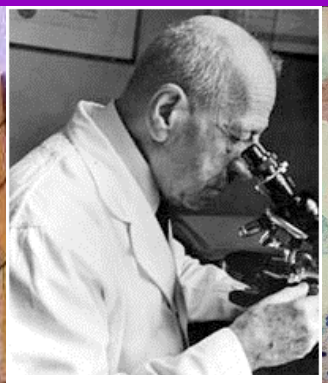
子宮を失うだけでなく、排尿障害・下肢リンパ浮腫

若い女性の一生、QOLに重大な影響を及ぼす！

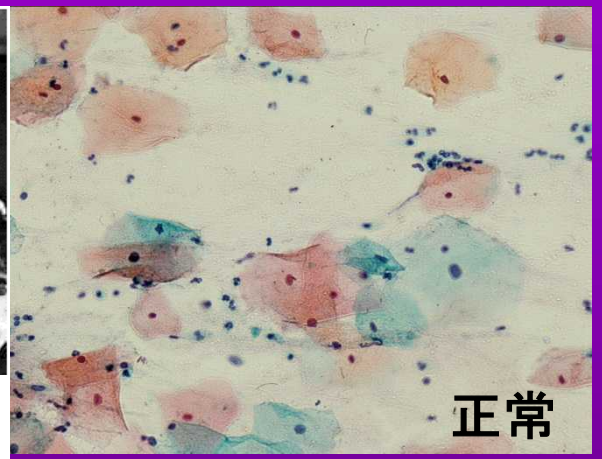
1940年代、前がん病変(CIN)が発見された！
CINを経過観察すると、子宮頸がんへ進展する！

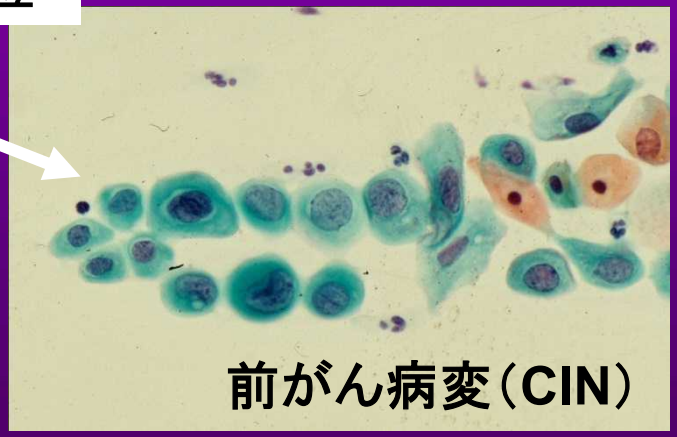


CIN=cervical intraepithelial neoplasia
前がん病変（子宮頸部上皮内がん＋異形成）



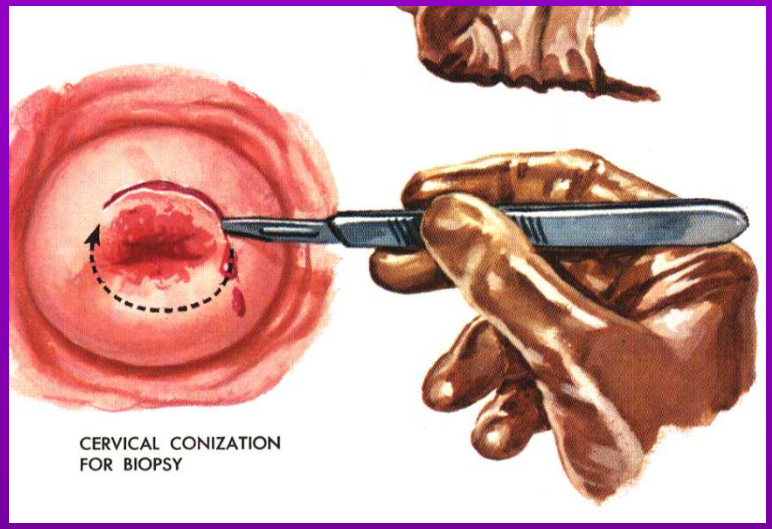
Papanicolau
細胞診を確立



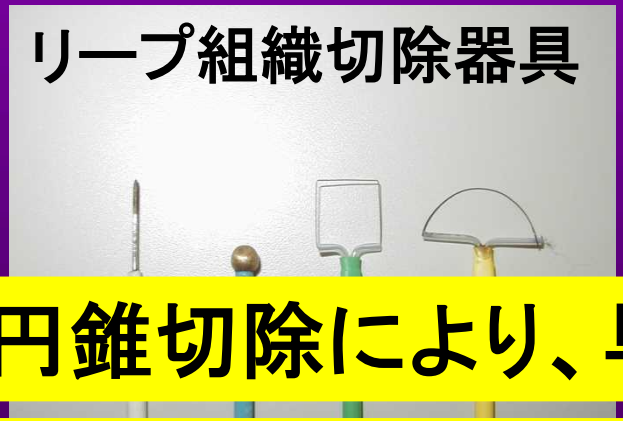


1950年代、頸がん検診による「早期発見」が確立！

前がん病変（CIN）では 子宮を温存できる



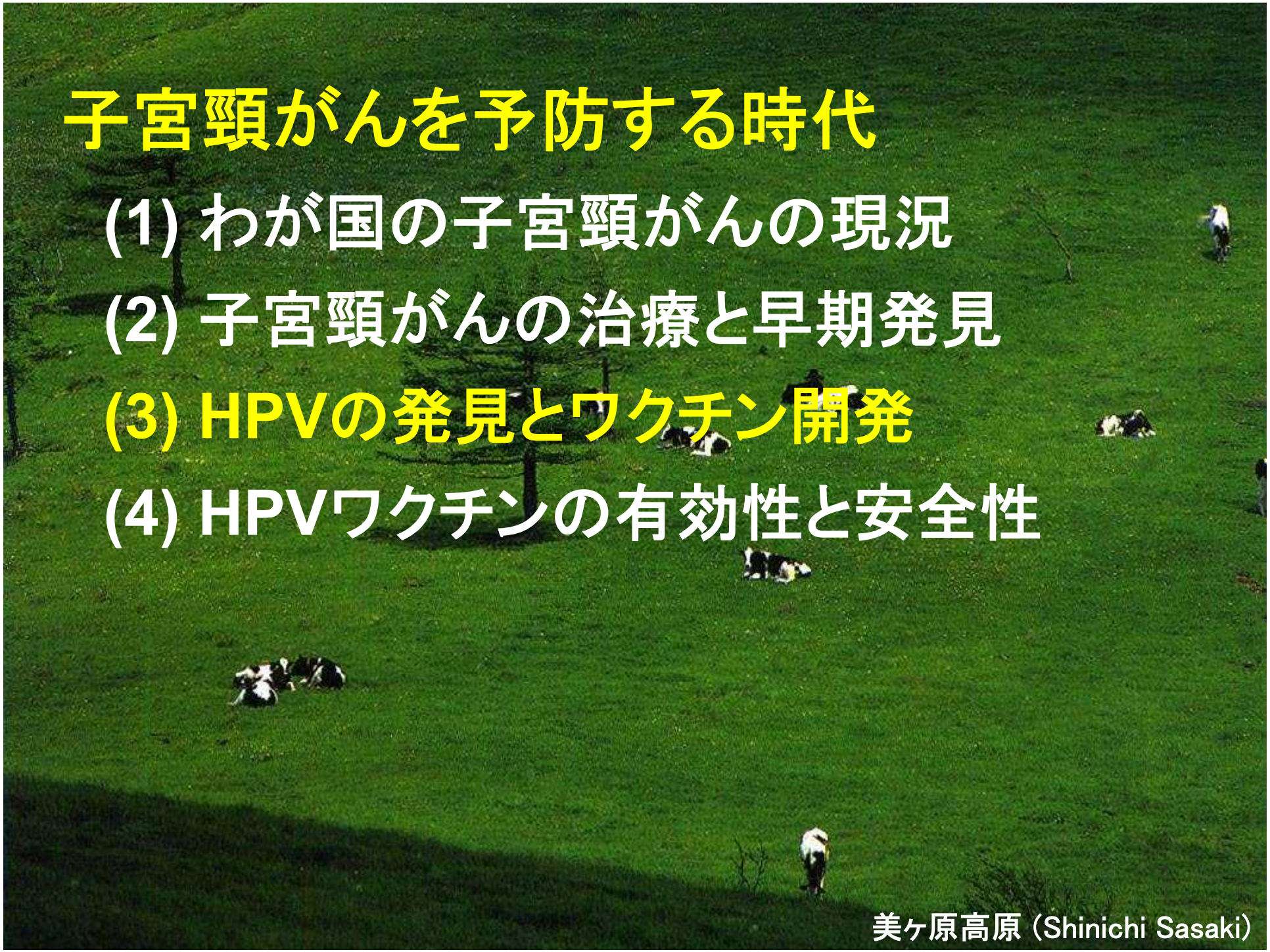
リープ組織切除器具



リープ装置

しかし、円錐切除により、早産のリスクが上昇する

1年間に10,000人を超える若い女性が円錐切除術を受けている→少子化のわが国で深刻な問題！


子宮頸がんを予防する時代
(1) わが国の子宮頸がんの現況
(2) 子宮頸がんの治療と早期発見
(3) HPVの発見とワクチン開発
(4) HPVワクチンの有効性と安全性
美ヶ原高原 (Shinichi Sasaki)

1983年 子宮頸がんからHPVが発見された！

子宮頸がん発症のリスク因子

既婚	2～4倍
経産・多産	2～4倍
栄養不良	2～
免疫不全	2～
喫煙（20年以上）	2～

2008年ノーベル賞

ヒトパピローマウイルス（HPV）

1983年、zur Hausen博士（ド

良性の尖圭コンジローマ：HPV6, 11型

子宮頸がんから HPV16, 18型を検出

1980年代に HPV基礎研究が発展した！

・高リスクHPV（16型、18型など15種）の検出率
前がん病変の100%、浸潤頸がんの90%に存在

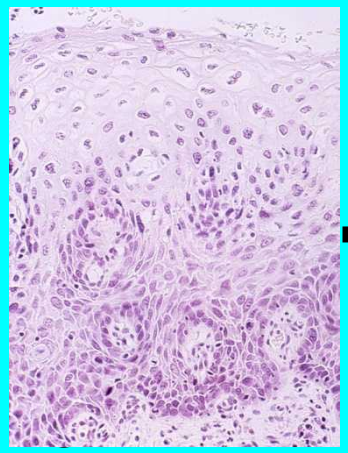
・HPVの存在様式
軽度～中等度異形成では染色体の外に存在し、
高度の病変では染色体に組み込まれている

・HPVの E6、E7 蛋白質の機能
E6はp53、E7はRb (癌抑制遺伝子の蛋白質)に結合して、分解する

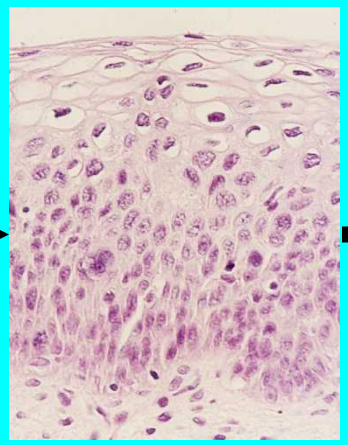
・HPV感染による培養細胞の癌化
HPV16型を子宮頸部正常細胞に試験管内で感染

HPVの基礎研究により、子宮頸がんの発症原因は「高リスクHPVの感染である」ことが判明した！

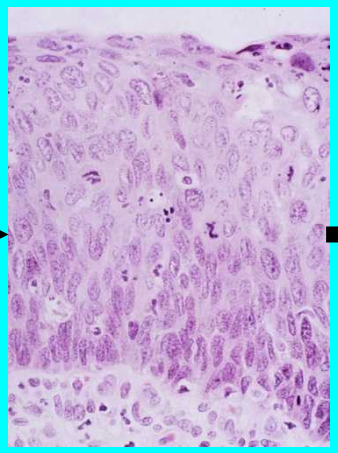
HPV感染から子宮頸がんが発症するプロセス



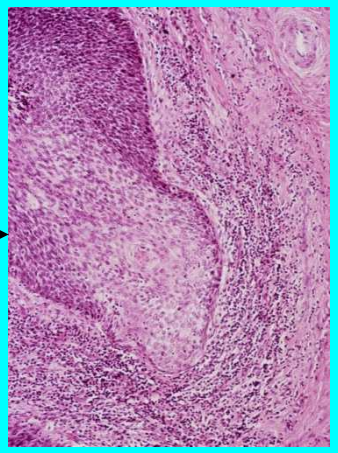
HPV持続感染
=CIN 1



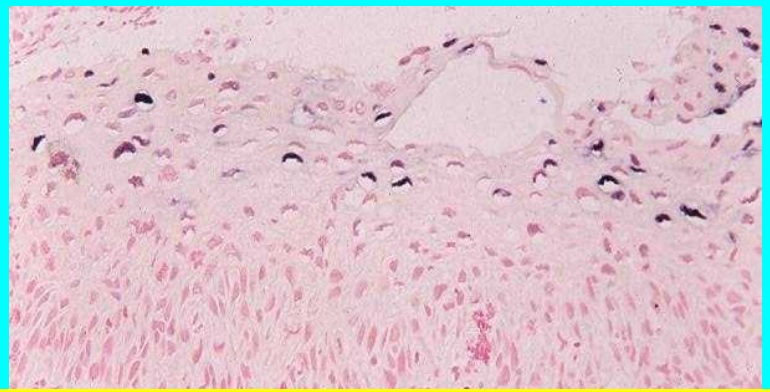
前がん病変
=CIN 2



前がん病変
=CIN 3



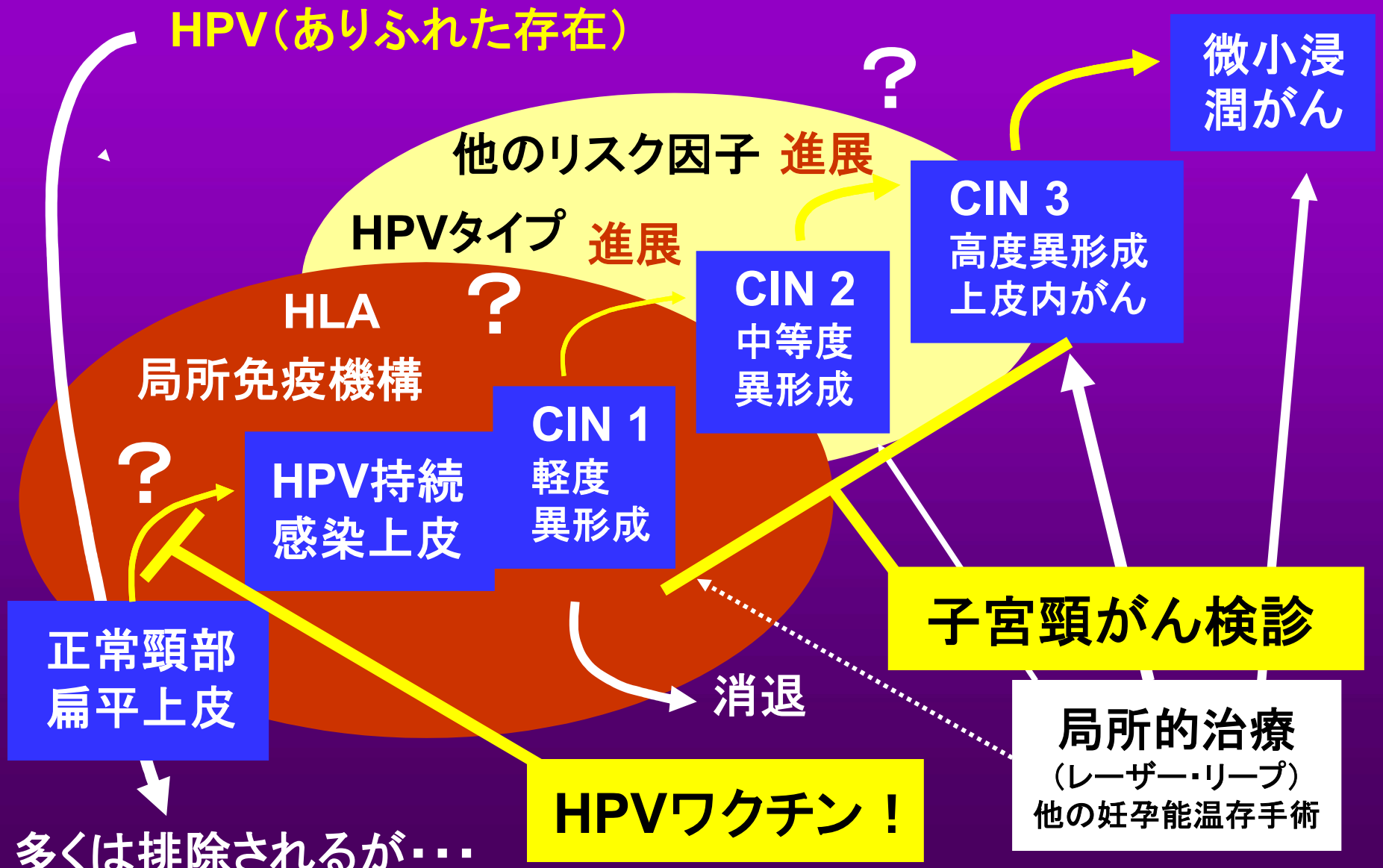
浸潤がん



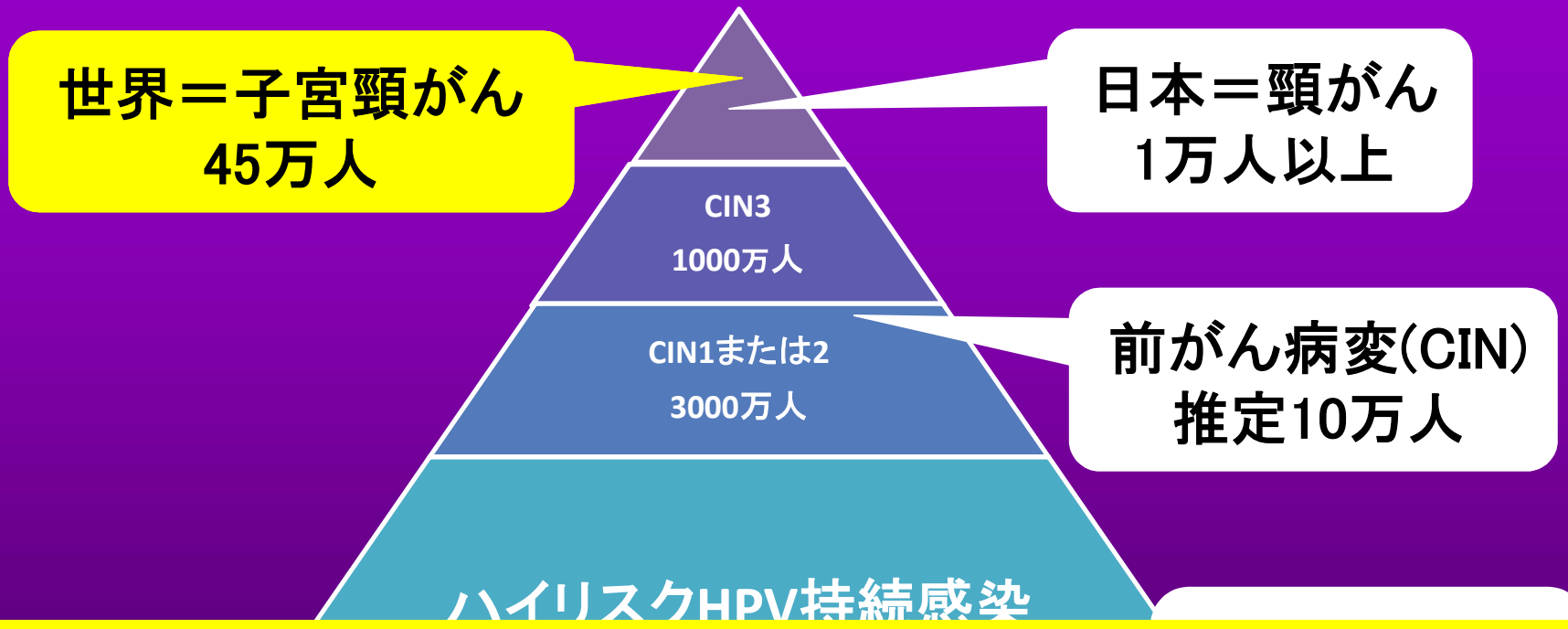
子宮頸部CIN2における
HPV16型の存在
(HPV in situ hybridization)

1990年代の臨床研究により、人間社会における
HPV感染の実態＝自然史が明らかになった！

子宮頸がんを予防するストラテジーは？

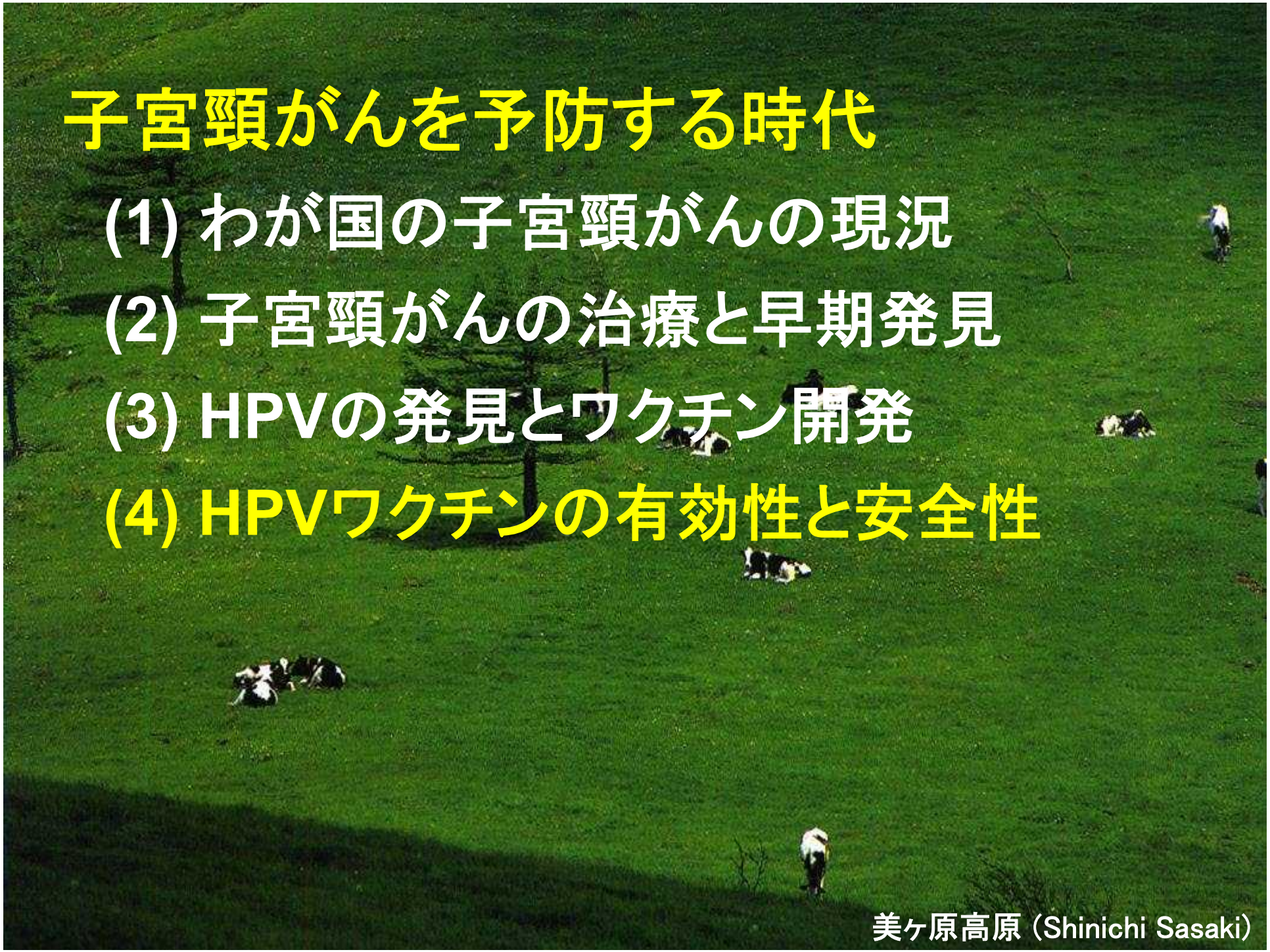


21世紀、ついにHPVワクチンが開発された！

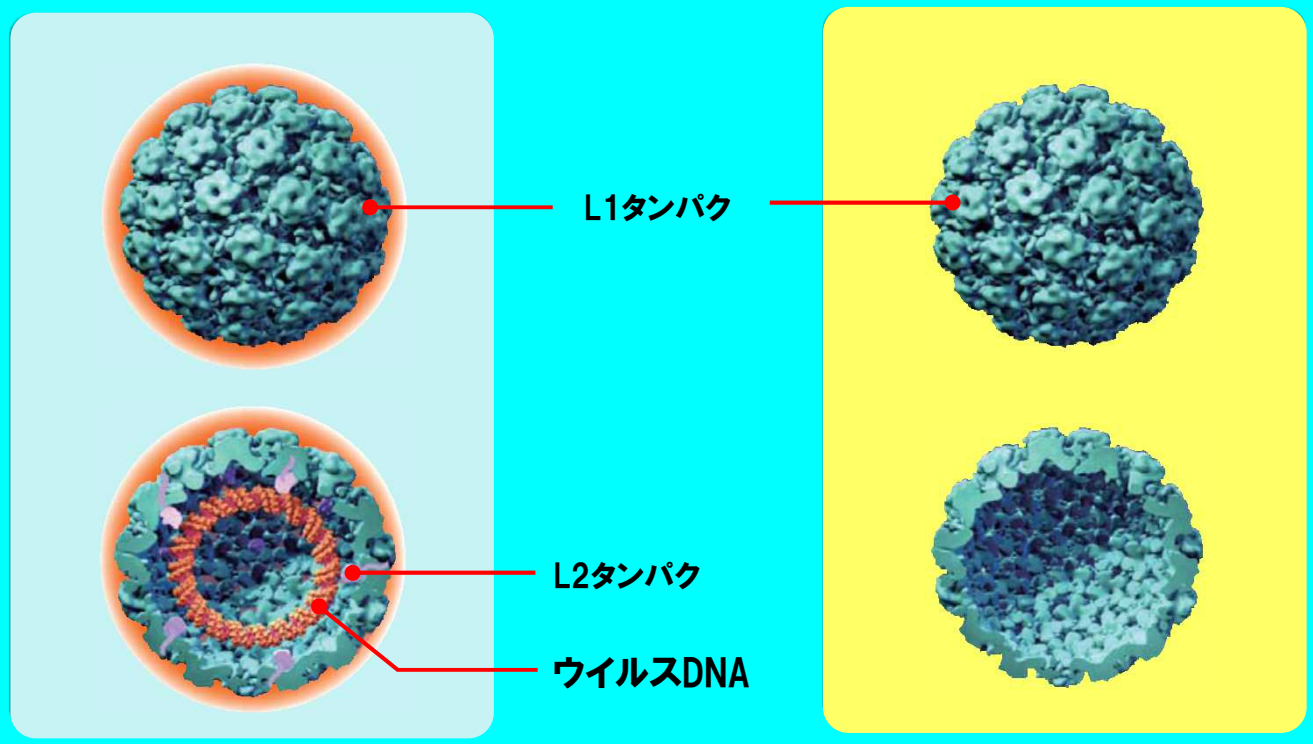


検診は浸潤子宮頸がんだけを減らす→ワクチンは前がん病変(CIN)を含めて、根本的に減らす！

この日本から、この地球上から、「子宮頸がんで苦しむ女性をゼロにする」ことが夢ではない時代に！


子宮頸がんを予防する時代
(1) わが国の子宮頸がんの現況
(2) 子宮頸がんの治療と早期発見
(3) HPVの発見とワクチン開発
(4) HPVワクチンの有効性と安全性
美ヶ原高原 (Shinichi Sasaki)

HPVワクチンとは：VLP（ウイルス様粒子）



感染性HPV

L1タンパクとL2タンパクで被殻を構成[3]
ウイルスDNAが内部に存在し増殖可能
高リスク型は発癌性がある[4]

非感染性HPV VLP

L1タンパクのみで被殻を作成[1]
ウイルスDNAは存在しない[2]
発癌性などの病原性なし VLP: Virus Like Particle

1. Kirnbauer et al. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:12180-12184　2. Roy P. and Noad R. Human Vaccines 2008; 4: 5-8
3. Frazer I. Virus Res 2002; 89: 271-274　4. Schiffman et al. Arch Pathol Lab Med 2003;127:930–934

HPVワクチンは、2種類が使用されている

ガーダシル®

MSD

- ●1回分接種量　0.5 mL
- ●アジュバント
  - アルミニウム塩　225μg
- ●L1-VLP
  - HPV6: 20μg, HPV11: 40μg
  - HPV16: 40μg, HPV18: 20μg
- ●蛋白発現系　酵母
- ●接種スケジュール　0,2,6ヶ月
- ●米国、EUなど134ヵ国で販売

サーバリックス®

GSK

- ●1回分接種量　0.5 mL
- ●アジュバント
  - **アルミニウム塩 500μg ＋MPL 50μg**
- ●L1-VLP
  - HPV16: 20μg
  - HPV18: 20μg
- ●蛋白発現系　バキュロウイルス
- ●接種スケジュール　0,1,6ヶ月
- ●米国、EUなど130ヵ国で販売

2014年10月現在、HPVワクチン定期接種は58ヵ国で実施

ワクチンは、前がん病変（CIN）の発症を予防！

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシートより

- 各ワクチンの海外第Ⅲ相臨床試験で得られたデータ

ガーダシルの有効性試験

追跡期間：36ヵ月

		N	n	有効性 （95%信頼区間）
HPV16/18による CIN2	ワクチン群	5,305	0	100% (86 to 100)
	プラセボ群	5,260	28	
HPV16/18による CIN3	ワクチン群	5,305	1	97% (79 to 100)
	プラセボ群	5,260	29	
HPV16/18による AIS	ワクチン群	5,305	0	100% (< 0 to 100)
	プラセボ群	5,260	1	

The FUTURE II study group, *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927

サーバリックスの有効性試験

追跡期間：34.9ヵ月

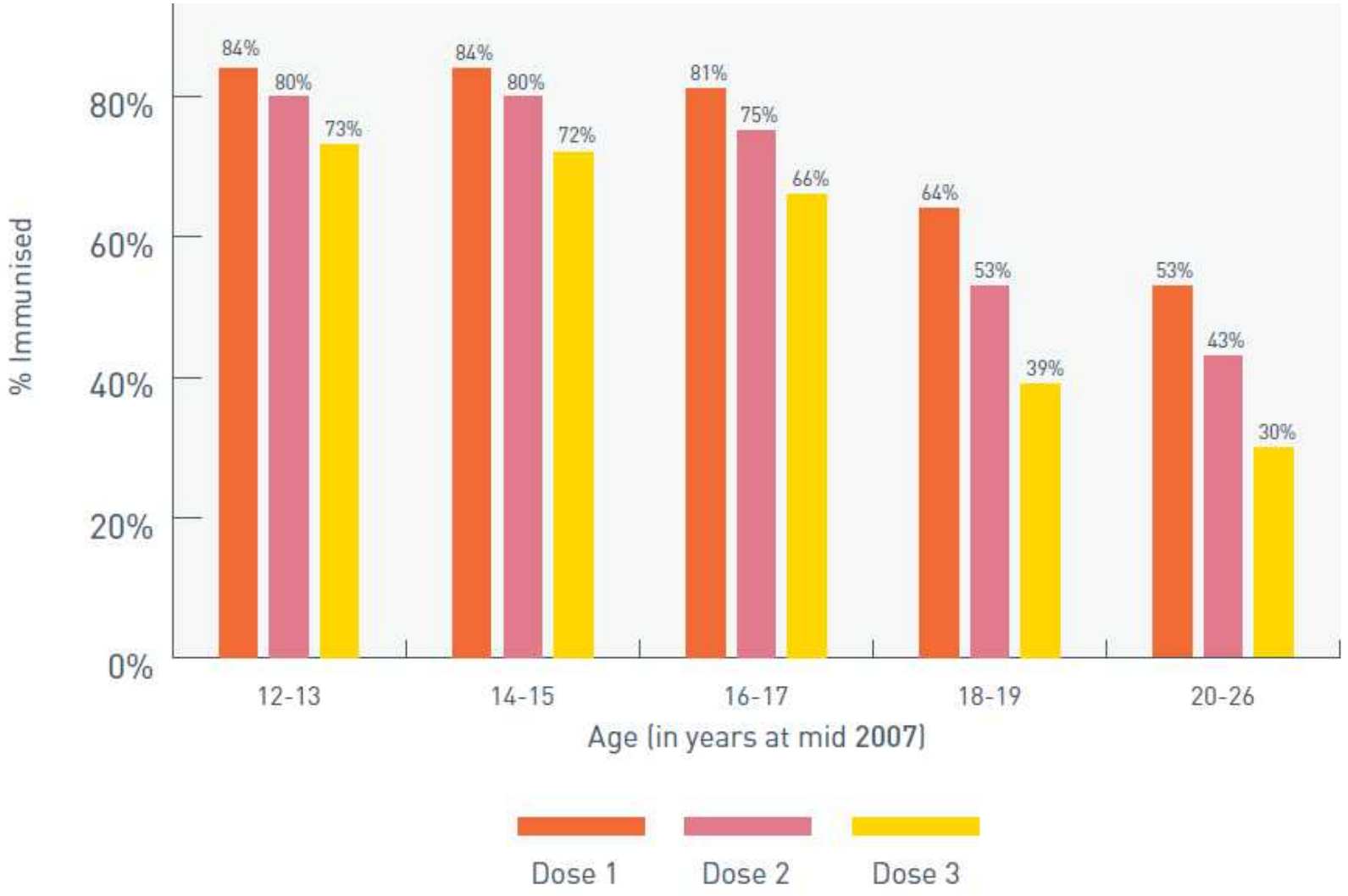
		N	n	有効性 （95%信頼区間）
HPV16/18によるCIN2+	ワクチン群	7,344	1	98.1% (88.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	53	
HPV16/18による CIN3+	ワクチン群	7,344	0	100% (36.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	8	

Paavonen J. et al. *Lancet* 2009; 374 (9686) : 301-314

国立感染症研究所　ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）

オーストラリアでのワクチン接種状況（2012年）

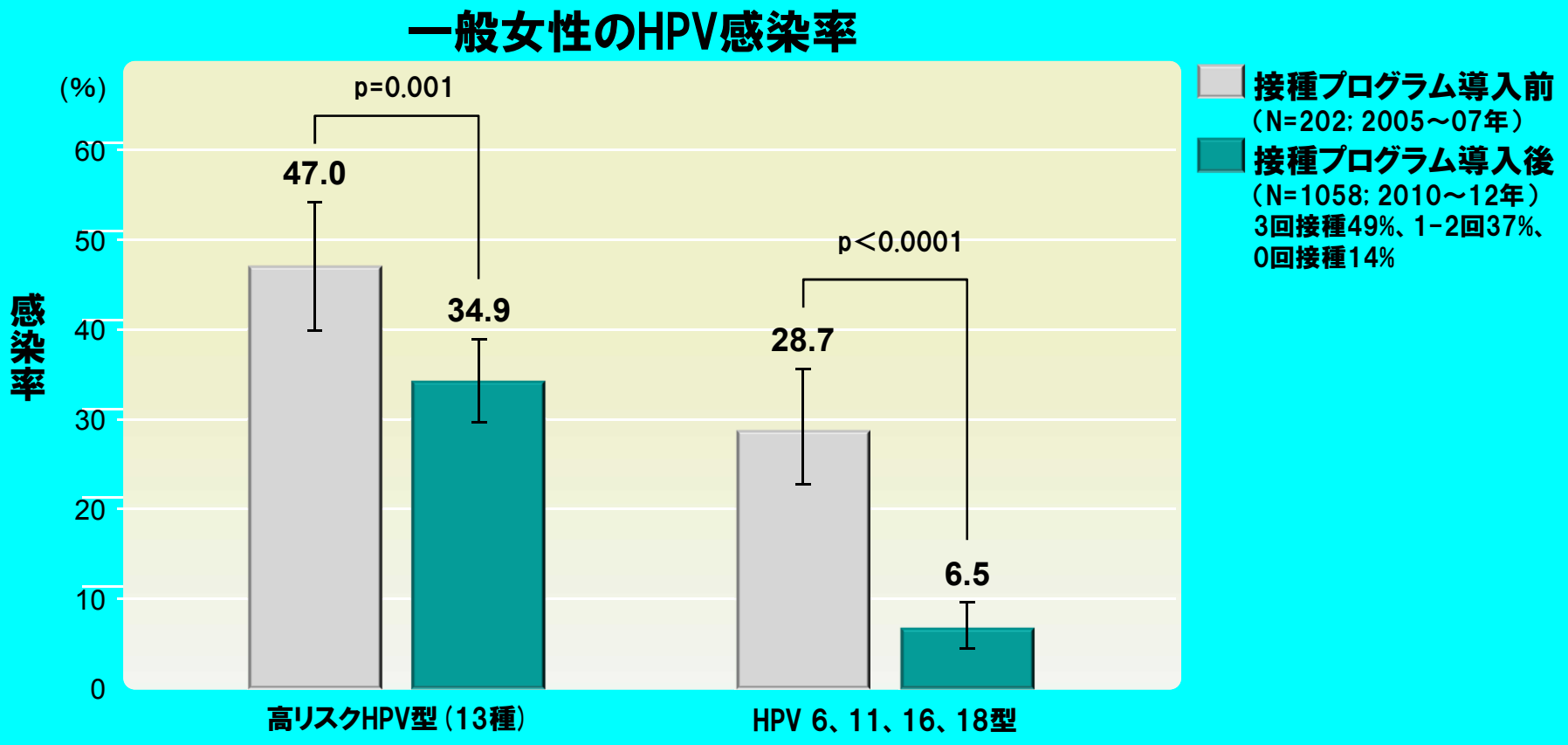
2007年からガーダシル公費接種を開始（大部分は小学校で）



National HPV Vaccination Program Register HP

若い女性のHPV感染（検出）率が低下した！

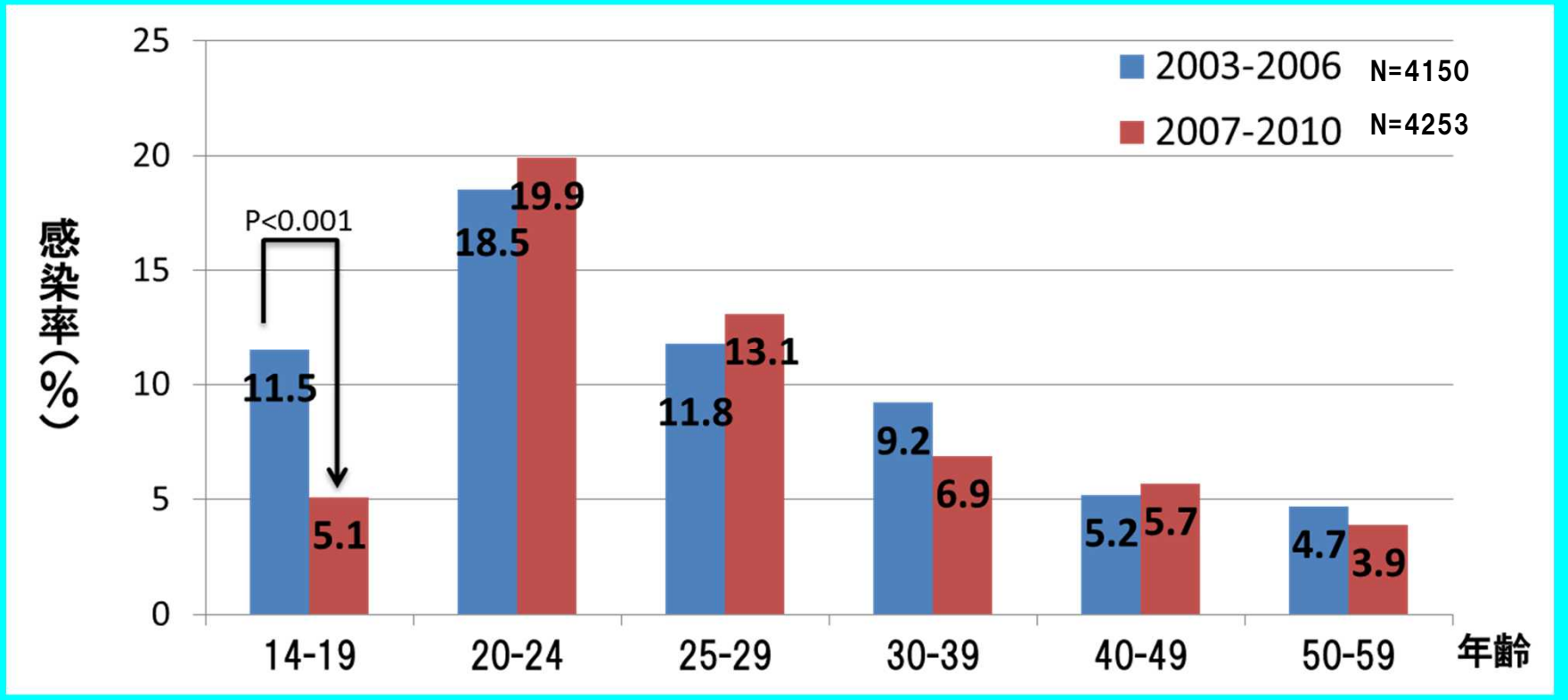
オーストラリアの3大都市（パース、メルボルン、シドニー）で子宮頸がん検診を受けた18～24歳の女性、HPVの有無と型を解析→接種プログラム導入後、高リスクHPV型の感染率、HPV 6、11、16、18型の感染率ともに有意に減少した



Tabrizi et al: Lancet Infect Dis 2014; 14:958-66

若い女性のHPV感染（検出）率が低下した！

米国では2006年から11-12歳の定期接種（ガーダシル）、13-26歳のキャッチアップ接種を開始→子宮頸がん検診NHNES*検体におけるHPVの有無と型の解析した
→ 14-19歳女子において、HPV 6、11、16、18型の感染率が有意に減少した

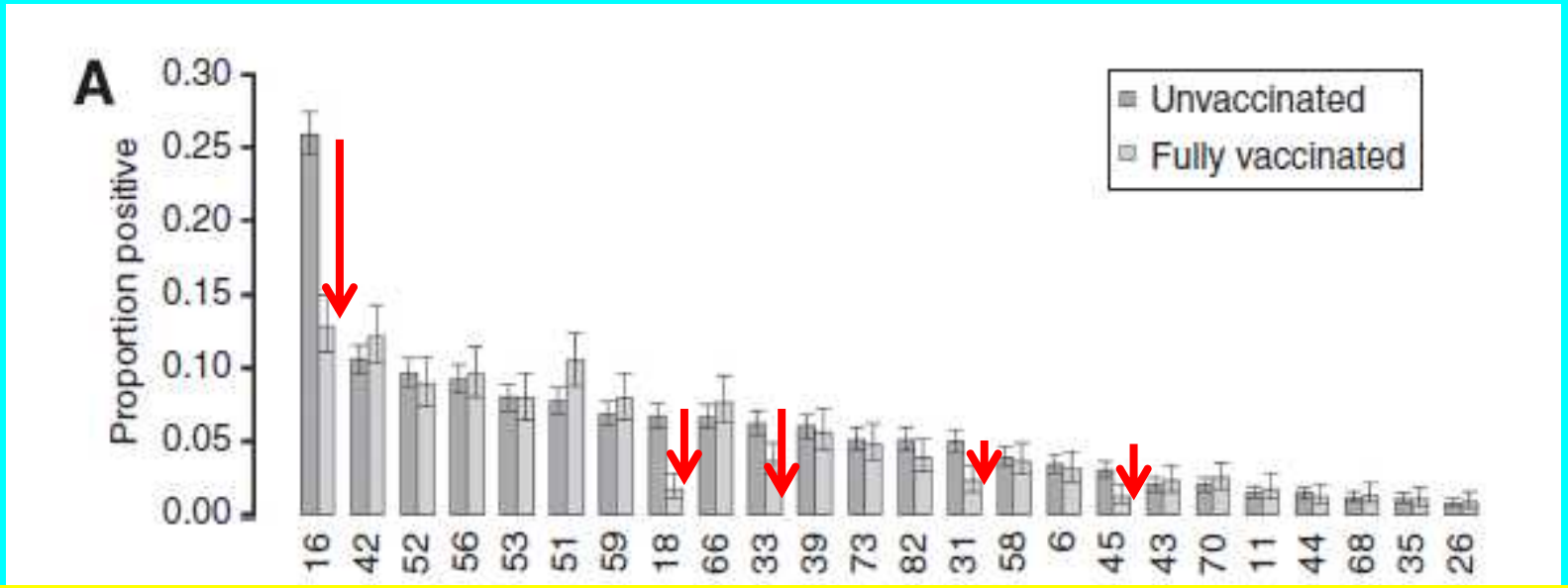


*NHNES=National Health and Nutrition Examination Surveys

Markowitz et al: J Infect Dis 2013; 208: 385-93

若い女性のHPV感染（検出）率が低下した！

スコットランドでは2008年から12-13歳女子へのサーバリックス公費接種（主に学校）
14-18歳女子へのキャッチアップ接種を開始、12-13歳の接種率90%に達する
→20歳での子宮頸がん検診＋HPV testのデータ（N=4679）を解析した
→ワクチン3回接種群（N=1100）で、HPV 16, 18, 31, 33, 45の感染率が減少した

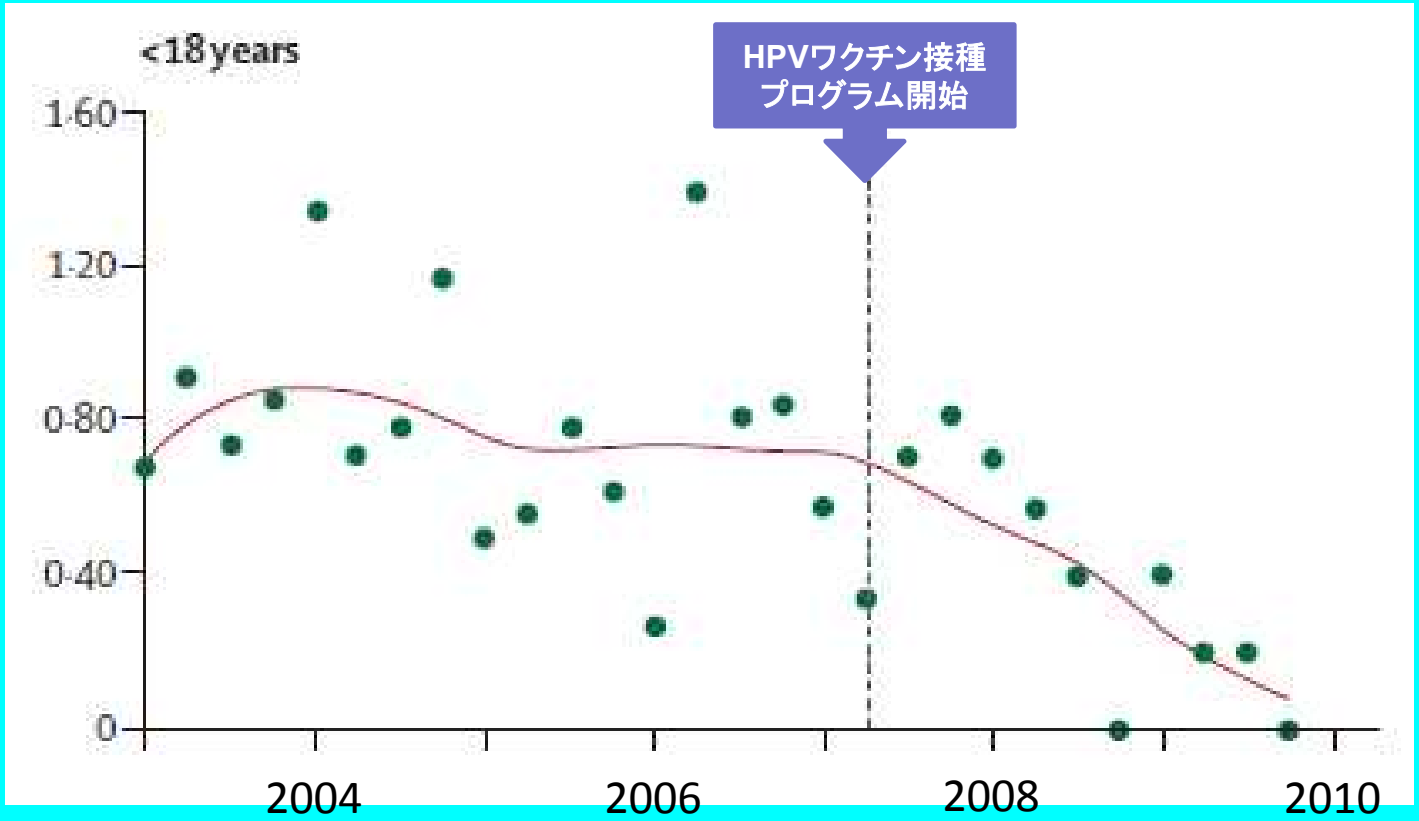


HPVワクチンの公費・定期接種プログラムにより、
→一般女性の高リスクHPV感染率が低下する！

Kavanagh et al: Br J Cancer 2014;110:2804-11

HPVワクチン接種開始後、CIN発症が減少！

オーストラリアVictoria州の細胞診登録からCIN2-3、AIS数を集計している
→18歳未満群において、接種プログラム導入後、有意に減少した

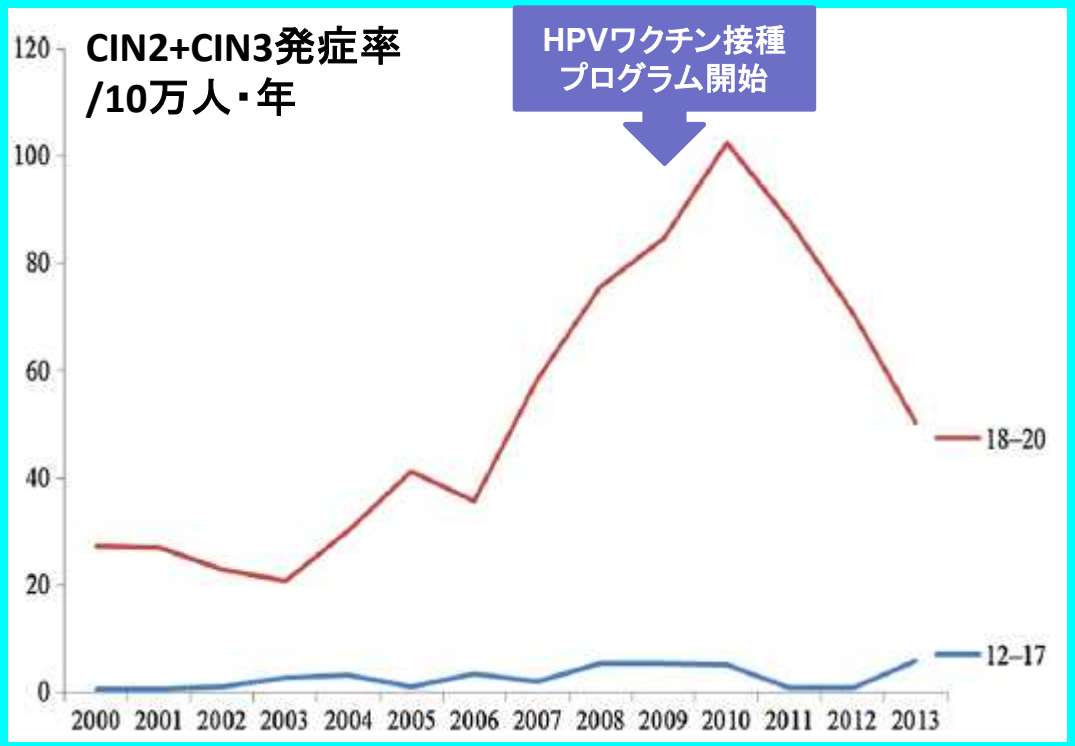


	接種以前 (2003-2007)	接種以後 (2007-2009)
スクリーニング総計	N=13620	N=5538
CIN 1	1658 (12.2%)	691 (12.5%)
CIN 2-3, AIS	109 (0.8%)	23 (0.4%)

Brotherton et al: Lancet 2011; 377:2085–2092

HPVワクチン接種開始後、CIN発症が減少！

デンマークでは、2009年から12歳女子への公費接種プログラム、13-15歳へのキャッチアップ公費接種を開始した・・・接種率は90%（3回は80%）に達する
→国の疾病・病理データバンクから、CIN2以上の前がん病変を集計した



18-20歳群において、接種プログラム導入後、CIN発症が有意に減少した

Baldur-Felskov et al: Cancer Causes Control 2014; 25:915-22

HPVワクチン接種開始後、CIN発症が減少！

スコットランドでは2008年から12-13歳女子への公費接種（主に学校）、14-18歳女子へのキャッチアップ接種→各年代の女子が20歳で検診→CIN発症数と率を解析した

誕生年ごとの検診受診率、接種率およびCIN数の内訳（2013年5月31日調査）

	子宮頸がん検診受診者 ≧20歳			接種率				CIN数		
誕生年	検診実施者	対象計(N)	検診率(%)	未接種(%)	1回接種(%)	2回接種(%)	3回接種(%)	CIN1	CIN2	CIN3
1988	26021	41948	62.00	99.95	0.01	0.01	0.03	638	670	559
1989	22168	40618	54.60	99.66	0.12	0.06	0.15	449	474	378
1990	23124	39377	58.72	82.29	1041	2.63	13.67	375	320	276

HPVワクチンの公費・定期接種プログラムにより、
→若い女性のCIN発症率が明らかに低下する
→近々に、子宮頸がんの発症も減少するであろう

Pollock et al: Br J Cancer 2014; 111:1824-30

HPVワクチンの安全性は？ WHOが繰り返し声明

HPV vaccines: WHO position paper
2014年10月アップデート

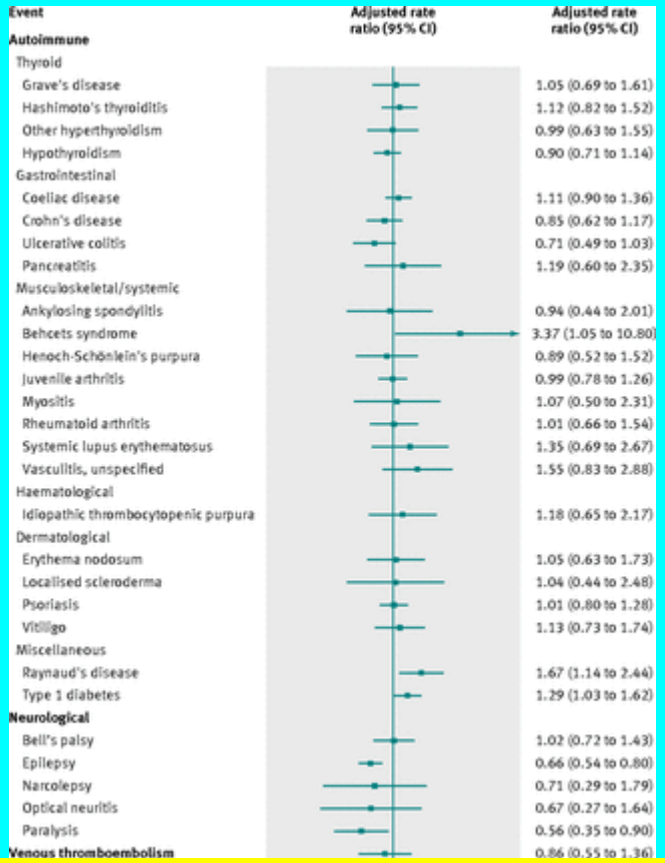
- WHOは子宮頸癌やHPV関連疾患の公衆衛生上の問題を重要視しており、HPVワクチンを国家接種プログラムに導入することを推奨している
  - 子宮頸癌やHPV関連疾患の予防が公衆衛生上重要であること
  - 費用対効果が確認され、財政上もワクチンをプログラムに導入することが可能であること
- 米国、オーストラリア、日本、製造販売メーカーの市販後安全性モニタリングの結果から、2価4価いずれのHPVワクチンも、引き続き、高い安全性が確認さ

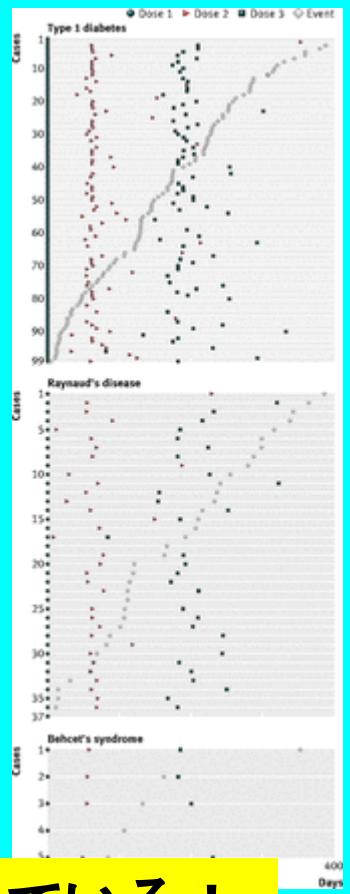
科学的根拠＝(1) しっかりした副反応サーベイランス、および、(2) 関連がある可能性のある事象に対する科学的なアプローチ

HPVワクチンと自己免疫疾患・神経疾患・静脈血栓症

有害事象のうち、関連性が疑われた29疾患について大規模コホート研究（デンマーク、スウエーデン）

- 調査期間：2006年10月1日～
  2010年12月31日
- 調査対象：**思春期少女（10～17歳）**
  997,585人
  うち約30万人がガーダシルを1回以上接種
  （延べ接種回数は約70万回）
- 評価対象：53疾患を研究対象とし、そのうち、**少なくとも5例以上報告のあった29疾患について分析**
- 29疾患のうち、ベーチェット病・レイノー症状・1型糖尿病の3疾患のみについてワクチンとの因果関係が示唆されたが、より詳細な調査の結果、因果関係はないと結論づけられた
- **ガーダシル接種と自己免疫疾患、神経疾患、静脈血栓症との関連性は認められなかった**





ワクチン接種を受けていない群との比較検討を行っている！

Arnheim-Dahlstrom et al: BMJ 2013 ; 347:f5906

HPVワクチンの安全性（厚労省副反応検討部会）

HPVワクチン接種後の自己免疫疾患などの報告数と頻度 自然発生率との比較（国内）

疾患名	報告数（うち接種後28日以内に当該疾患が発現しているもの）	報告頻度※3（10万接種あたり）	自然発生率※4（10万人年）
若年性特発性関節炎※1	15 (10)	0.2	0.8-22.6（小児）
全身性エリテマトーデス※1	10 (5)	0.1	1.8-7.6（全年齢）
ギラン・バレー症候群※2	5 (3)	0.06	1.15（日本人全年齢）
急性散在性脳脊髄炎※2	4 (1)	0.04	0.3-0.8（小児）

※1：ワクチン接種後の副反応として報告された症例のうち、医師が重篤と判断したもので、当該疾患の診断がついているもの。
販売開始以降、平成25年9月30日までに報告されたもの。
※2：副反応報告症例で当該疾患の可能性があるもののうち、専門家評価で、当該疾患が否定できないとされたもの。
販売開始以降、平成25年9月30日までに報告されたもの。
※3：報告頻度の算出にあたっては、平成25年9月30日までの接種可能のべ人数を母数としている。
※4：自

自然発生率（バックグラウンド）との比較検討を行っている！

平成26年1月20日副反応検討部会資料

注目されている慢性疼痛・運動障害・脳神経障害

・運動障害の動画がメデイアで紹介され、全国民に大きな衝撃を与えた
・ワクチン接種後に苦しんでいる女子がいることは、重大な事実である
・悲劇＝因果関係が科学的に検討される前に、政治が介入してしまった！
・副反応検討部会の見解（“心身の反応”）は、正しく理解されなかった

・HPVワクチンは約338万人に接種され、慢性疼痛・運動障害は176人
・日常の様々なストレスが身体面にも現れたもの＝機能性身体症状
・機能性身体症状の発生は、HPVワクチン10万接種当たり1.5 件
・ワクチン接種開始前における自然発生頻度（バックグラウンド）は不明
・ワクチン接種後に増加したというエビデンスは全く示されていない

慢性疼痛・運動障害・脳神経障害に対して
(1)その診断と治療をしっかりと行っていく、
(2)ワクチン接種との関連を科学的に解析する、
(3)正しい情報を発信する、ことが大切です！

世界中が、本日のシンポジウムを注視している！

WHO （世界保健機構）
2007年から、子宮頸がんの包括的予防のためにHPVワクチン接種推奨
安全性声明　2013年6月
世界中での約1億7500万回接種において安全性に大きな懸念がない
重篤な副反応とHPVワクチンの関連性は示唆されない
安全性声明　2014年3月、10月更新
市販後モニタリングの結果から、HPVワクチンは、引き続き、高い安全性が確認されている
ワクチン接種の有害性に関する不完全情報は、有効なワクチンが使われなくなる悪影響をきたす可能性がある

米国
大統領がん諮問委員会から大統領へのレポート
2014年2月

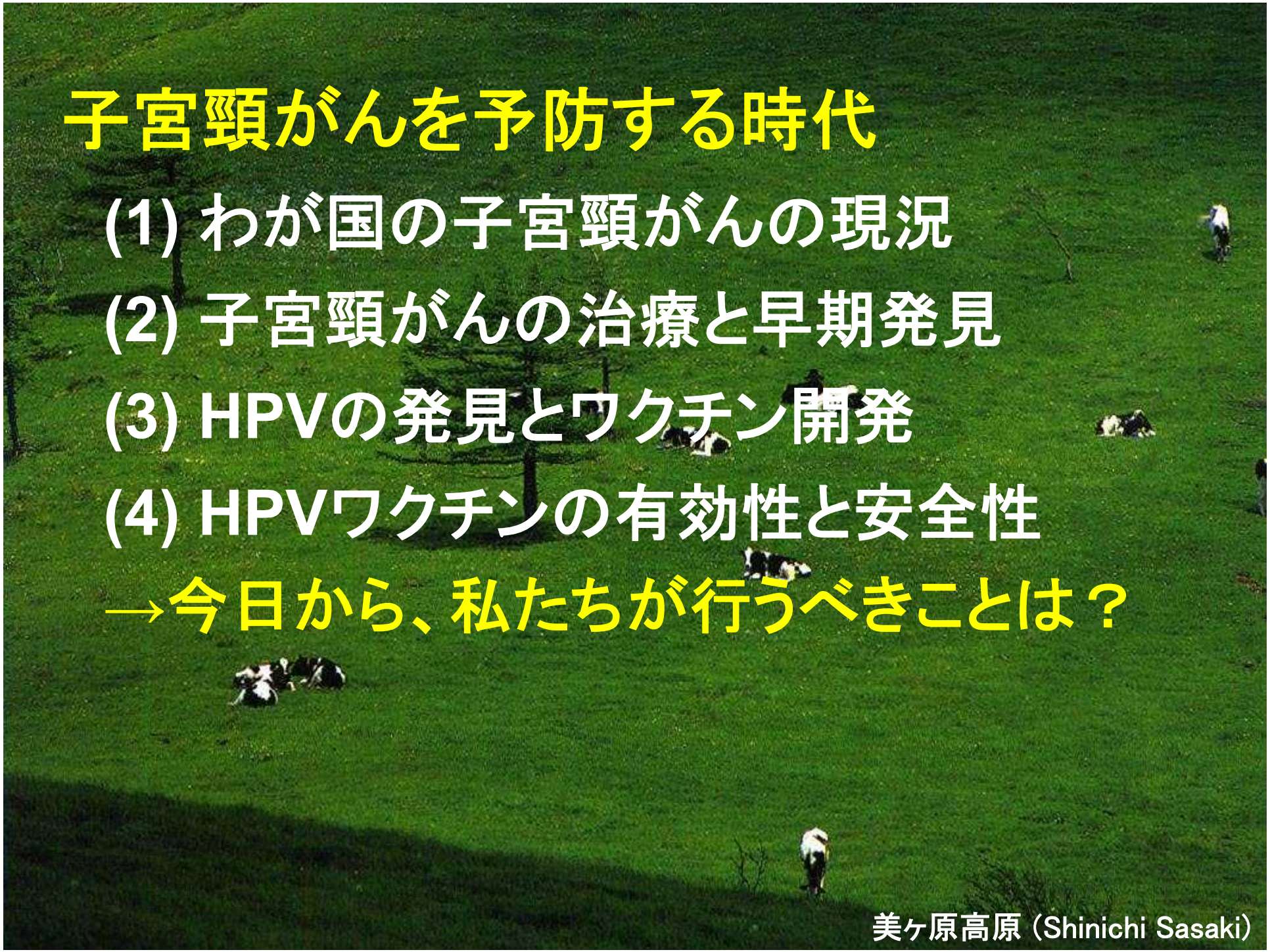
癌予防活動の緊急課題

HPVワクチンの接種促進．子宮、膣、外陰、陰茎、肛門、咽頭（のど）のがん予防

FIGO（国際産婦人科連合）　2013年8月
世界125か国の産婦人科学会
現在入手可能なすべてのデータ（臨床試験、市販後調査、CDC他）を確認した
子宮頸がん予防ワクチンの接種を継続すべき

米国家庭医学会
米国小児科学会
米国産婦人科学会
米国内科学会
疾病対策センター（CDC）
予防接種活動連合　**2014年2月**
HPVワクチンを強力に推奨しよう！

CDC


子宮頸がんを予防する時代
(1) わが国の子宮頸がんの現況
(2) 子宮頸がんの治療と早期発見
(3) HPVの発見とワクチン開発
(4) HPVワクチンの有効性と安全性
→今日から、私たちが行うべきことは？
美ヶ原高原 (Shinichi Sasaki)

医療者・政府・メデイアと国民が行うべきことは

わが国でもHPVワクチン接種を進めていく

- 子宮頸がんに関する正しい情報の普及
- ワクチンの有効性に関する知識の普及
- 起こりうる副反応に関する情報を発信
- 十分なインフォームド・コンセント

同時に、副反応対策をしっかり行っていく

- 副反応をしっかりモニタリングする
- 慢性疼痛・運動障害・脳神経症状に対応
- 疫学データ（バックグラウンド）の集積

ワクチンの積極的勧奨中止の状況

平成２５年６月１４日
健発０６１４第１号

各都道府県知事

子宮頸がん予防ワクチンの接種を受ける皆さまへ　（平成25年6月版）

現在、子宮頸（けい）がん予防ワクチンの接種を
積極的にはお勧めしていません。
接種に当たっては、**有効性**と**リスク**を
理解した上で受けてください。

子宮頸がん予防ワクチンの有効性とリスクについて、お知らせします。
ワクチンの接種は、その有効性と接種による副作用（専門的には「副反応」といいます）が起こるリスクを十分に理解した上で受けるようにしてください。

子宮頸がんは、こんな病気

子宮頸がんは、乳がんに次いで、若い女性に２番目に多いがんです

子宮頸がんは、女性の子宮の入り口部分（子宮頸部）にできる「がん」です。
若い女性（20～39歳）がかかる「がん」の中では乳がんに次いで多く、女性の100人に1人が生涯のいずれかの時点で、子宮頸がんにかかると言われています。年間9,000人近くの人が子宮頸がんにかかり、2,700人もの人が亡くなっています。

ヒトパピローマ

ヒトパピローマウイ
（昭和23年法律第68号
という。）が市町村長
ところであるが、平成
副反応検討部会、平成
会安全対策調査会（合

ワクチン接種を進めるためには、接種対象者（+ご両親）が安心してワクチン接種を受けられる環境整備が必要！

ＨＰＶワクチンの接種後の症状に関する新たな医療体制の整備と調査について

○　ＨＰＶワクチンについては、広範な慢性の疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状が接種後に特異的に見られたことから、昨年６月以来、この症状の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切に情報提供できるまでの間、定期接種の積極的な勧奨を差し控えているところ。

○　これらの症状を有する患者について、以下のとおり新たに３つの対策を講じる。

１．身近な医療機関で適切な治療を受けられるよう、協力医療機関を各県に少なくとも１つ整備。

２．医療機関を受診される場合、過去分を含めて副反応報告が確実に行われるよう要請。

３．副反応報告がなされた場合、これまでに報告された患者も含めて、症状のその後の状況等の追跡調査を強化。

平成26年9月11日開催　第11回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会資料

ＨＰＶワクチン接種にかかる診療・相談体制

厚生労働省

協力・支援

研修
支援

専門医療機関

紹介

研修
支援

支援

総合
相談窓口

いたみ医学研究情報センター

都道府県

支援

研修・支援

相談

助言

医師会

学会・医会

●地域における診療体制の整備。
●協力医療機関に対する研修に協力。

病院

研修
支援

支援

紹介

協力医療機関

●地域の中核医療機関として、接種・診療体制を整備。
●地域医療機関から紹介された被接種者の診療。
●必要に応じて専門医療機関を紹介。

地域医療機関

受診

相談

被接種者

市区町村

地域で支える診療体制の構築

3

平成26年9月11日開催　第11回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会資料

HPVワクチン定期接種で期待される効果は？

■子宮頸がん死亡者数の減少

3,000人[1] X 67.1%[2] ＝2013人

年間約2,000人の子宮頸がんによる死亡を予防する

■子宮頸がん罹患数の減少

10,000人[1] X 67.1%[2] ＝6,710人

年間約7,000人の子宮頸がん発症を予防する

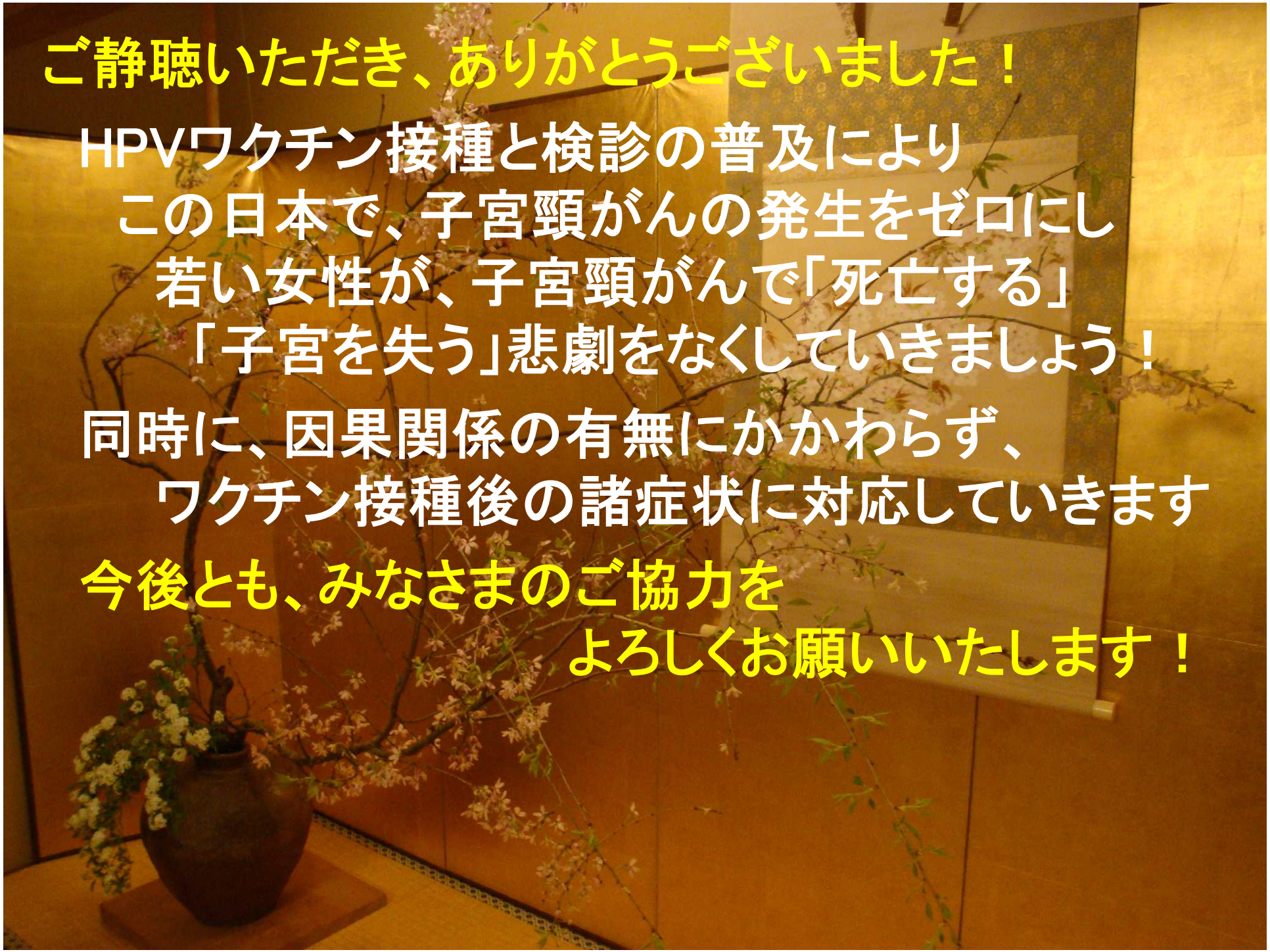
■前がん病変に対する円錐切除数の減少

1年間で約10,000例の方が円錐切除術を受けており[3]、この人数を減らす

1） 厚生労働省 子宮頸がん予防QA http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa_shikyukeigan_vaccine.html

2） Onuki M et al: Cancer Sci 2009;100:1312-1316

3） 日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会報告 2012年度患者年報


ご静聴いただき、ありがとうございました！
HPVワクチン接種と検診の普及により
この日本で、子宮頸がんの発生をゼロにし
若い女性が、子宮頸がんで「死亡する」
「子宮を失う」悲劇をなくしていきましょう！
同時に、因果関係の有無にかかわらず、
ワクチン接種後の諸症状に対応していきます
今後とも、みなさまのご協力を
よろしくお願いいたします！

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」 COI開示

氏名　　倉根一郎

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません

子宮頸がん予防（ＨＰＶ）ワクチンの安全性について：副反応検討部会等における検討状況

国立感染症研究所
倉根一郎

１．副反応及び副反応報告制度

２．ＨＰＶワクチン接種後の副反応報告症例の解析

３．ＨＰＶワクチン２剤の比較

４．海外で得られている知見

１．副反応及び副反応報告制度

２．ＨＰＶワクチン接種後の副反応報告症例の解析

３．ＨＰＶワクチン２剤の比較

４．海外で得られている知見

有害事象と副反応

（１）有害事象とは　⇒　**時間的関連性**

投薬や予防接種の後に起こる、体にとって有害なあらゆる事象や出来事。ワクチン接種との因果関係は問わない。

（２）副反応とは　⇒　**時間的関連性＋因果関係**

ワクチン接種により発生する、免疫の付与以外の反応。通常の医薬品で言う「副作用」と同義

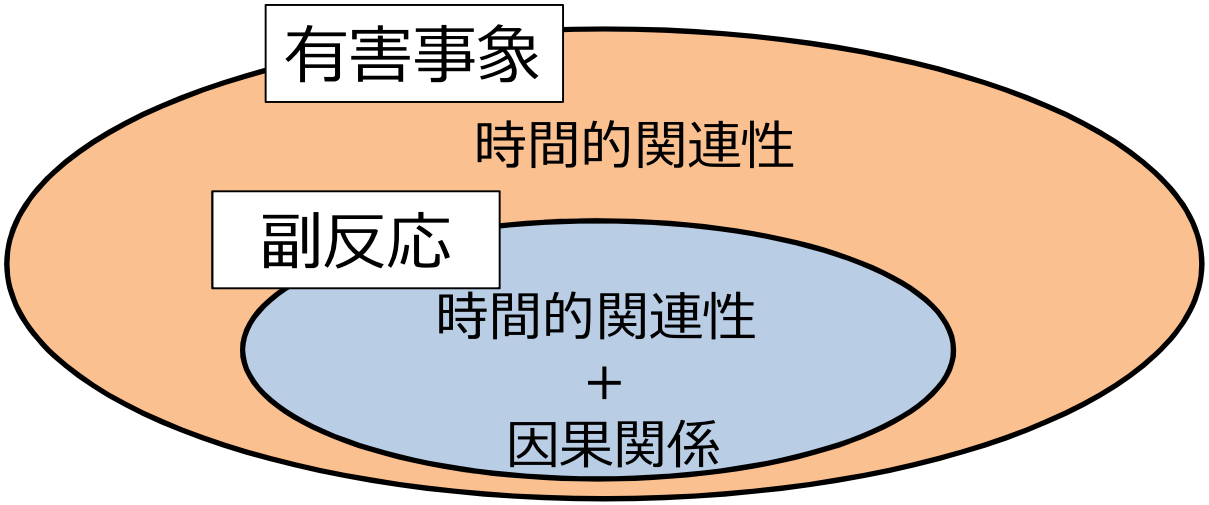
※副作用とは、有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの

（３）副反応報告とは　⇒　**因果関係を問わず**収集

厚労省で収集し、副反応検討部会で検討している副反応報告は因果関係を問わず広く収集したもので、**副反応ではない有害事象も含まれている。**

紛れ込み

副反応でない有害事象であるにも関わらず、副反応だと認識されるもの。



副反応報告制度

予防接種法上の医療機関報告

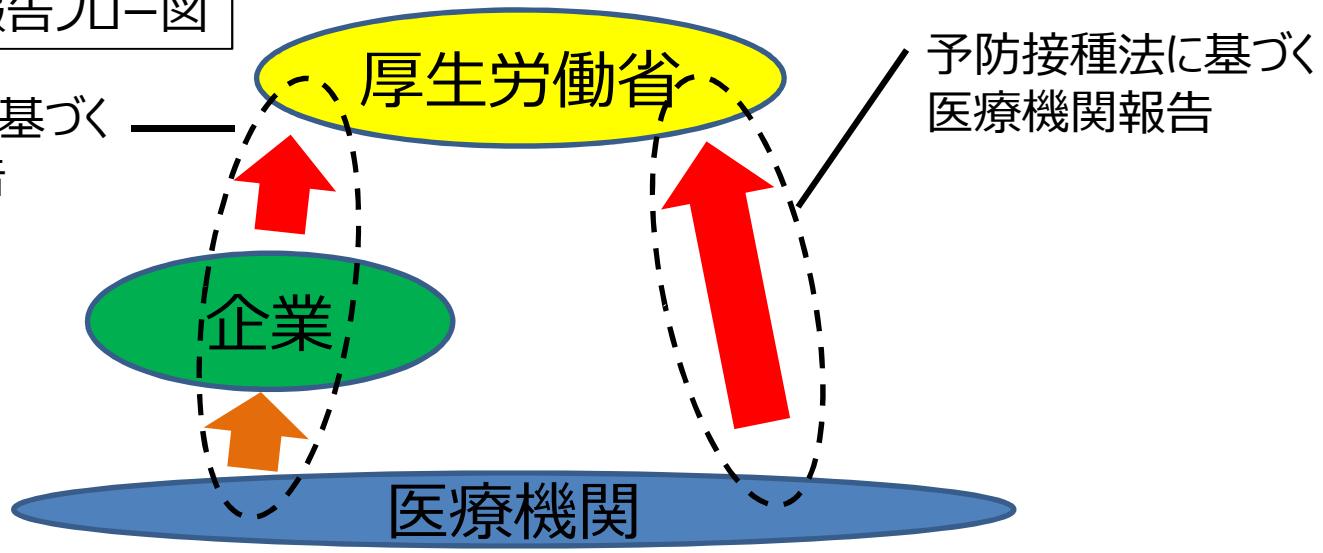
- 医療機関は、定められた症状（別紙参照）について報告。（予防接種法に規定）
- 定められた症状については、**因果関係を問わず、有害事象を含め**収集。

薬事法上の企業報告

- 企業は、医療機関等から収集した副反応のうち、企業が重篤と判断したものについて報告。（薬事法に規定）

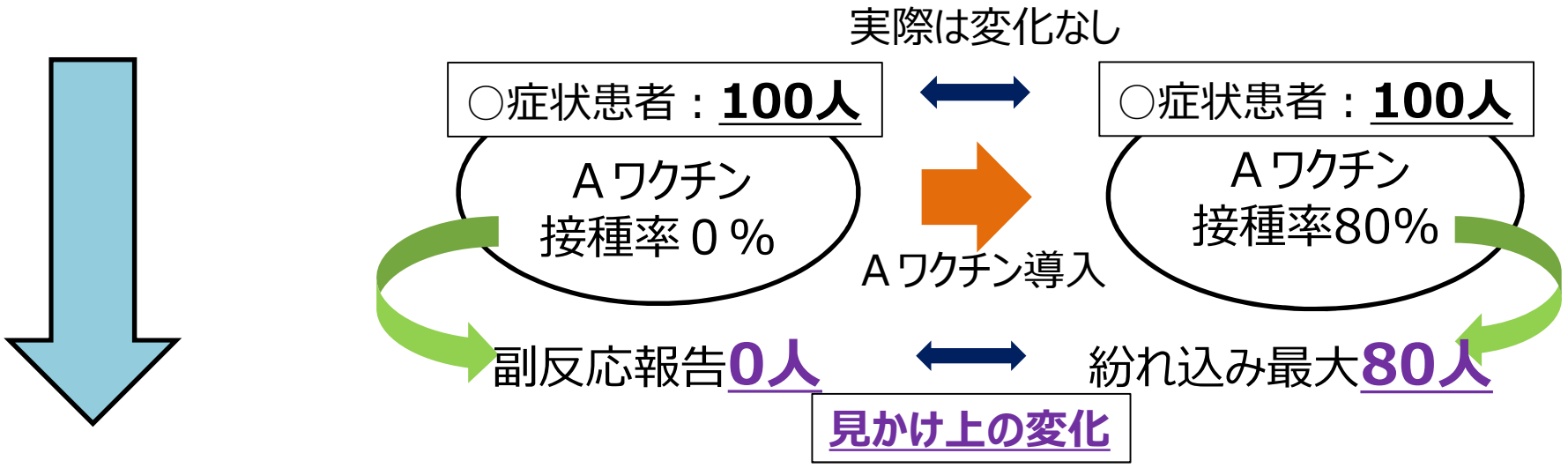
※　医療機関報告及び企業報告の重複については、厚生労働省において、可能な限り排除。

副反応報告フロー図



科学的検討の重要性

ワクチンの特徴
・非常に多くの方が接種する。
　⇒ 必然的に紛れ込みの数も多くなってしまう。
・政策、新しいワクチンの導入により、接種者が急増することがある。
　⇒ 下記イメージ図参照



ある事象が**副反応**なのか、**副反応ではない有害事象**なのかの判断には、**慎重な科学的検討が必要。**

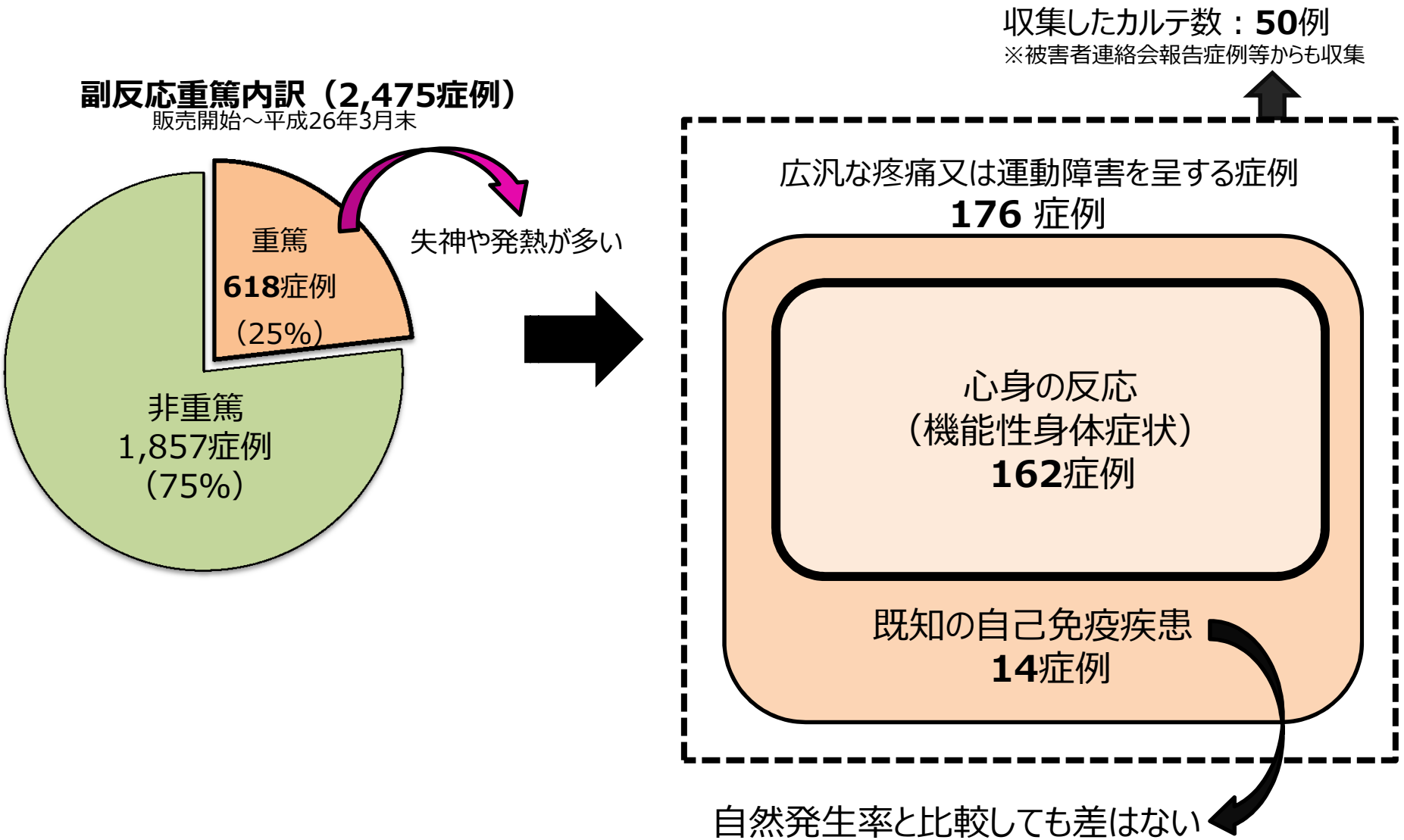
１．副反応及び副反応報告制度

２．ＨＰＶワクチン接種後の副反応報告症例の解析

３．ＨＰＶワクチン２剤の比較

４．海外で得られている知見

副反応報告の分析についての概念図



※重篤は、報告医が重篤と判断したもの。

病態形成のメカニズムの検討

同様の病像を呈している広範な疼痛又は運動障害を呈している症例について、そのメカニズムとして以下の可能性を検討した

Ⓐ **神経学的疾患**の可能性

Ⓑ **中毒**の可能性

Ⓒ **免疫反応**の可能性

Ⓓ **心身の反応（機能性身体症状）**※の可能性

※ **機能性身体症状と同義。局所の痛みや不安をきっかけとした症状等、痛みや緊張、恐怖、不安等が身体症状として表出されるもの。**

Ⓐ　神経学的疾患の可能性

・**症状の変動性**

- 動揺性の歩行が短時間で著しく変動する

※例：計算障害日単位で変動する。

・**器質性疾患のではないこと**を示唆する**神経学的所見**

- 筋力低下を来した場合に通常見られるはずの深部腱反射の低下等の異常が認められない。
- 症状の被転導性

※例：　採血時には不随意運動様症状が収まる症例が見られる。
他に注意を向けて診察すると筋力低下が検出されない。

- 四肢の不随意運動様症状が見られる症例において、脳波・筋電図の検査の　結果が神経疾患による不随意運動で見られるものと異なる。

神経学的疾患では説明できない

Ⓑ　中毒の可能性

ＨＰＶワクチン２剤にはアジュバントとしてアルミニウムが含まれる。

・ワクチン中の**アルミニウムは**全身への影響を考えるには**微量**
  - 動物実験の結果からワクチンの筋注による血清中のアルミニウム濃度の増加はわずかであると推定される。
  - アルミニウムは体内から急速に排出される。

中毒では説明できない

©　免疫反応の可能性

・**発症時期**が免疫反応では**説明できない**。

- 接種翌日まで、1か月以内、1か月以上が約１/3ずつであり、翌日までの発症は免疫反応では説明できない。
- 接種直後の発症例と、接種から長期間後の発症例は、同一病像であり、同一の病態として説明することが妥当である。翌日までの発症は免疫反応では説明できないため、症状を免疫反応であると説明することはできない。

・血液検査で**炎症所見がない。**

- 大部分の症例において、CRP等、血液検査で炎症所見がない。

・**動物実験**では、炎症は局所にとどまり**全身への影響はなかった**。

- サーバリックスとガーダシルをマウスに接種し、炎症を調べたところ、筋肉内（局所）ではサーバリックスがガーダシルや他のワクチンより炎症が強かった　が、血清中（全身）では両者とも他のワクチンと変わらなかった。

免疫反応では説明できない

Ⓓ　心身の反応（機能性身体症状）の可能性

・**症状が**非常に**多様**である。
  - 多くの症例で広範な疼痛又は運動障害を核とする主症状を呈しているが、付随する症状は患者毎に様々であり、一定していない。
  - 個々の患者の症状が、初期に呈していた症状から異なる症状へと経時的に変化することもあり、一定していない。
  - 症状の持続期間について、症状がすぐに消失する症例もあれば、数か月にわたり継続している症例もあり、持続期間が様々で一定していない。また、その場合も日内変動や日差変動が見られる。

・**器質性疾患ではないこと**を示唆する**神経学的所見**

・**心身両面からのアプローチ**で効果がある。
  - リハビリテーションや心のケア治療によって症状が改善している症例もある。

心身の反応（機能性身体症状）の可能性が考えられる

１．副反応及び副反応報告制度

２．ＨＰＶワクチン接種後の副反応報告症例の解析

３．ＨＰＶワクチン２剤の比較

４．海外で得られている知見

２つのワクチン：基本情報

	サーバリックス	ガーダシル
接種方法	筋　注	
カバーする型※１	ＨＰＶ16型、18型	ＨＰＶ　６型、11型、16型、18型
アジュバント	AS04 （3-脱アシル化-4‘-モノホスホリルリピッドA※２ 500μg 、水酸化アルミニウム懸濁液） アルミニウムとして500μg	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 アルミニウムとして 225μg
性状	pH:6.0～7.0 浸透圧比:約1	pH:5.7～6.7 浸透圧比:約2

※１　ワクチンに含まれている抗原
※２　グラム陰性菌Salmonella minnesota R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体。

2製剤における副反応報告の比較

商品名		サーバリックス	ガーダシル	2製剤合計
副反応報告※1 頻度は10万接種あたり	痛み等※3	件数：133件 **頻度：1.9件**	件数：43件 **頻度：2.3件**	件数：176件 **頻度：2.0件**
	発症時期不問 3ヶ月以上持続※4	件数：73件 **頻度：1.0件**	件数：25件 **頻度：1.3件**	件数：98件 **頻度：1.1件**
	1ヶ月以内発症 3ヶ月以上持続※4	件数：44件 **頻度：0.6件**	件数：13件 **頻度：0.7件**	件数：57件 **頻度：0.6件**
	翌日まで発症 3ヶ月以上持続※4	件数：21件 **頻度：0.3件**	件数：3件 **頻度：0.2件**	件数：24件 **頻度：0.3件**

2剤接種後の報告頻度に**有為な差はない。**※5

※1 販売開始～平成26年3月31日 医療機関報告と企業報告の合計
接種可能のべ人数　サーバリックス: 7,001,592人　ガーダシル: 1,896,558人
※2 医師が重篤と判断したもの
※3 広範な疼痛又は運動障害を来している症例（企業が保護者報告、被害者連絡会報告、文部科学省調査の症例を再度報告しているものは除く）
※4 関節リウマチ等の既知の疾患の診断がついているものは除いている。
※5 カイ二乗検定を用いて統計学的解析を行った。

１．副反応及び副反応報告制度

２．ＨＰＶワクチン接種後の副反応報告症例の解析

３．ＨＰＶワクチン２剤の比較

４．海外で得られている知見

海外公的機関の評価

１．ＷＨＯ

○ ＨＰＶワクチンに関するPosition paper　（平成26年10月24日）

➡ **日本における安全性データも含めて検討**したが、**ＨＰＶワクチンの安全性は極めて良好**である。

２．米国

○ 米国疾病管理センター（CDC）及び食品医薬品局（FDA）への聴き取り調査
（平成25年11月20日及び21日）

➡ **CRPSやその他の非典型的な疼痛に関して、懸念すべき報告のパターンは示されていない。**

３．英国

○ 英国保健省及び英国医薬品庁への聴き取り調査
（平成25年10月7日及び8日）

➡ 英国でも、広範な又は慢性の疼痛等を訴える副反応は報告されているが、**発症時期・症状・経過等に統一性がなく、特定の疾患又は疾患群とは考えられないため、安全性への懸念（シグナル）が示されているものではない。**

子宮頸がん予防ワクチンに関する意見交換会

日　時：平成26年2月26日（水）10:00～11:00
場　所：航空会館大ホール

出席者：　石井 健（独立行政法人医薬基盤研究所）
稲松 孝思（東京都健康長寿医療センター）
岡田 賢司（福岡歯科大学）
岡部 信彦（川崎市健康安全研究所）
倉根一郎（国立感染症研究所）
中山 哲夫（北里大学）
桃井 眞里子（国際医療福祉大学）
吉倉 廣（元 国立感染症研究所長）
Dr. Jean Beytout（クレルモンフェラン大学）
Dr. Helen Petousis-Harris（オークランド大学）

発表者：　堺 春美（元 東海大学医学部教授）
Dr. Sin Hang Lee（ミルフォード病院）
Dr. Francois-Jerome Authier（ヘンリー・モンドール病院）

マクロファージ筋膜炎 (MMF) について

- MMFは、平成10年のフランスにおける症例報告※1で初めて提示された概念である。マクロファージの浸潤により局所の組織学的変化が起きるとするものである。MMFと全身の様々な症状が関係するとする主張もある。

- その後、ワクチン接種部位の局所にアルミニウムが長期間集積し、マクロファージの浸潤と組織学的変化が起きていることが報告され、ワクチン接種とMMFの関係がフランスのオーシエ氏を含むグループから報告されている※2。

- HPVワクチンにもアルミニウムが含まれ※3、一部にHPVワクチンがMMFを引き起こし、全身の症状につながっているとする主張がある。

※1 Lancet. 1998; 352: 347
※2 Vaccine. 2005; 23（11）: 1359-1367、Brain. 2001; 124: 1821-1831、Lupus. 2012; 21（2）: 184-189
※3 サーバリックスには500μg、ガーダシルには225μgのアルミニウムが含まれている。（添付文書）

MMFについて意見交換会で出された意見

フランスのオーシエ氏より、ワクチンにより局所のMMFが生じ、全身の症状が引き起こされているとの主張がなされた。

その際に専門家から出された意見の概要は以下の通りである。

- アルミニウムが含まれるワクチンは世界で**80年以上使用**されており、**安全性が確認**されている。
- MMFを主張するグループは、主張の内容が頻繁に変わり、信憑性に乏しい。
- **局所のMMFという病変が、全身の症状を引き起こすとする根拠がない**。

HPVワクチンに含まれるDNA断片について
意見交換会で出された意見

米国のリー氏より、ワクチンに含まれるDNA断片により、全身の症状が引き起こされているとの主張がなされた。

その際に専門家から出された意見の概要は以下の通りである。

- リー氏の研究には科学的検証をする上で必須の**対照群がなく**、因果関係を述べることは適切でない。
- HPVワクチンの中に含まれる**DNA断片はごく微量**で、全身に影響を及ぼすとは考えられない。
- リー氏の主張は、**複数の仮説を重ねて**導き出されており、科学的根拠がない。

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」COI開示

氏名　　西岡久寿樹

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません

HPVワクチン関連神経免疫症候群（HANS）の病態と発症要因解明に向けて

東京医科大学医学総合研究所

西岡久寿樹

日本医学会・日本医師会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」
2014.12.10日本医師会館大講堂

一般財団法人難病治療研究振興財団

HPVワクチン副反応病態究明チーム

西岡　久寿樹	東京医科大学医学総合研究所	所長	チームリーダー
横田　俊平	国際医療福祉大学熱海病院	病院長	小児科領域総括
松本　美富士	東京医科大学医学総合研究所	教授	疫学・診断基準領域総括
黒岩　義之	帝京大学脳卒中センター	センター長	臨床神経内科領域総括
服部　信孝	順天堂大学医学部脳神経内科	教授	脳神経内科領域総括
黒川　清	政策研究大学院	アカデミックフェロー	アドバイザー

病因解明分野	中島　利博	東京医科大学医学総合研究所	教授	ゲノム解析
	林　由起子	東京医科大学	教授	神経生理学
精神神経分野	臼井　千恵	順天堂大学医学部	准教授	精神科
	長田　賢一	聖マリアンナ医科大学	准教授	神経精神科
リウマチ 膠原病分野	伊藤　健司	防衛医科大学校病院内科学	講師	膠原病ｱﾚﾙｷﾞｰ科
神経内科分野	西岡　健弥	順天堂大学医学部	准教授	脳神経内科
	平井　利明	東京慈恵会医科大学	助教	神経内科
	山野　嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	准教授	神経内科

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！

日本だけにHANS症候群が発症しているのでは決してない

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査

デンマーク（人口約600万人）

HPV	2009	2010	2011	2012	2013	2014 6月まで	Total
副反応	288					125	**1,129**
重篤	25					38	269
出荷数	347,690					69,161	1,569,655
接種人数							520,000

デンマーク保健省報告書より

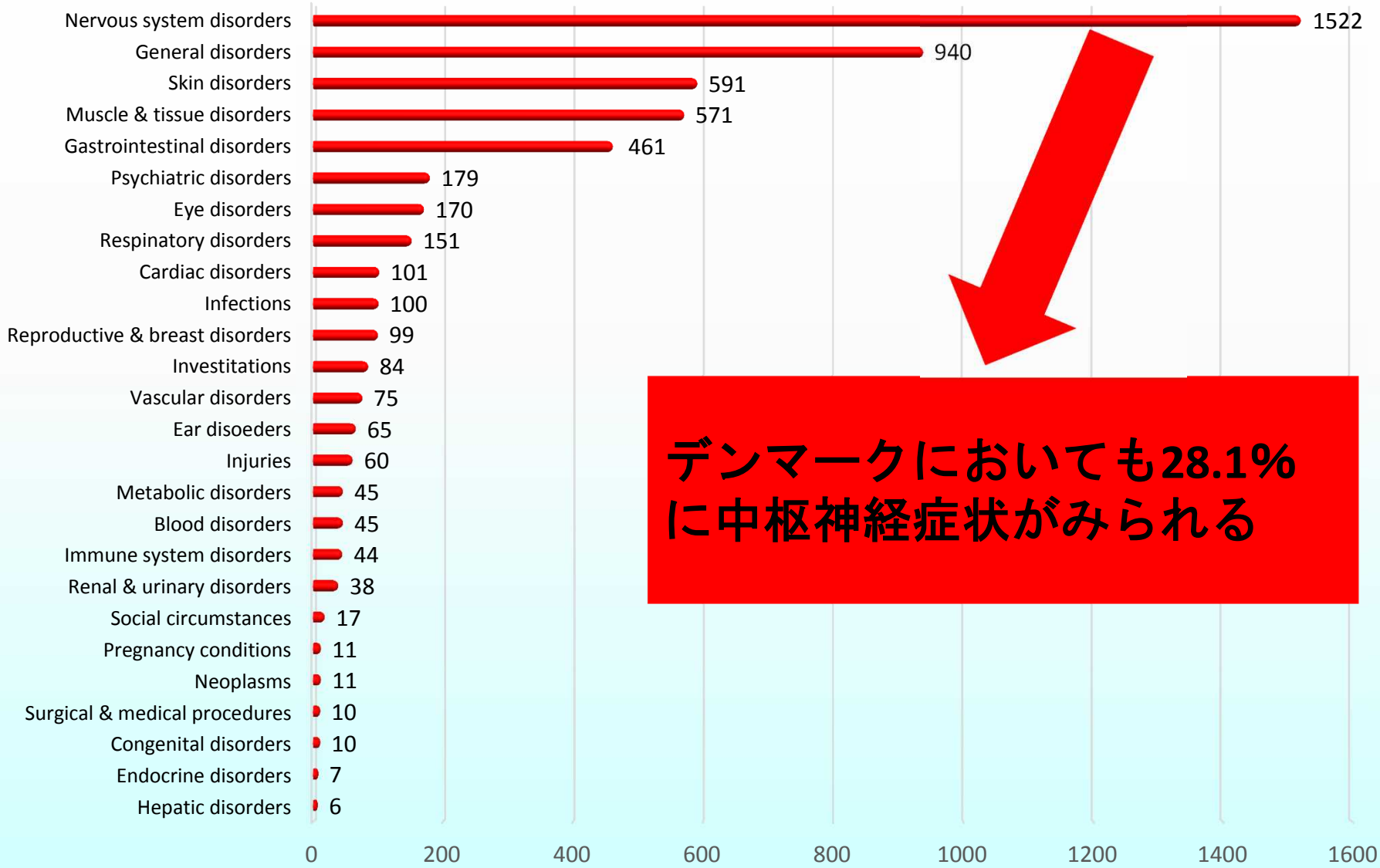
デンマークの接種人数で補正すると
HPVワクチン副反応の発症率は
日本と比較して約3倍になる

HPV	2009	20				不明	Total
副反応	1	11				167	**2,500**
重篤	1	10				155	1,231
出荷数	670,000		4,390,000	1,410,000	631,210		8,898,150
接種人数							3,380,000

2014日本厚生労働省報告書より

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

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



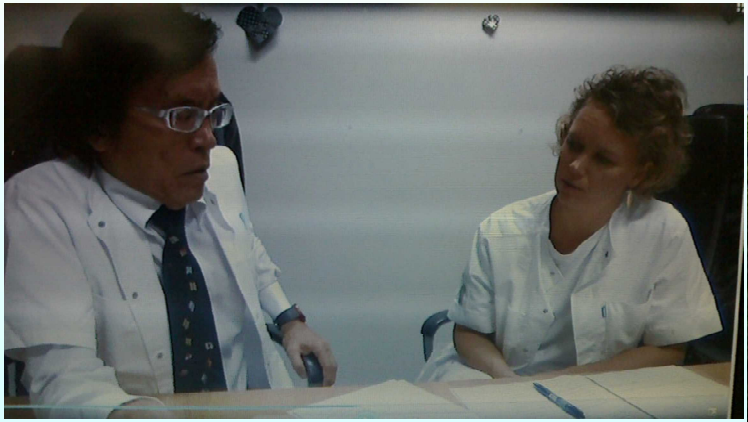
Frederiksberg Hospital

＊日本のチームと
共通のプロトコール
をもとに共同研究を
開始した

＊約72名の重篤な
副反応の患者が
通院中

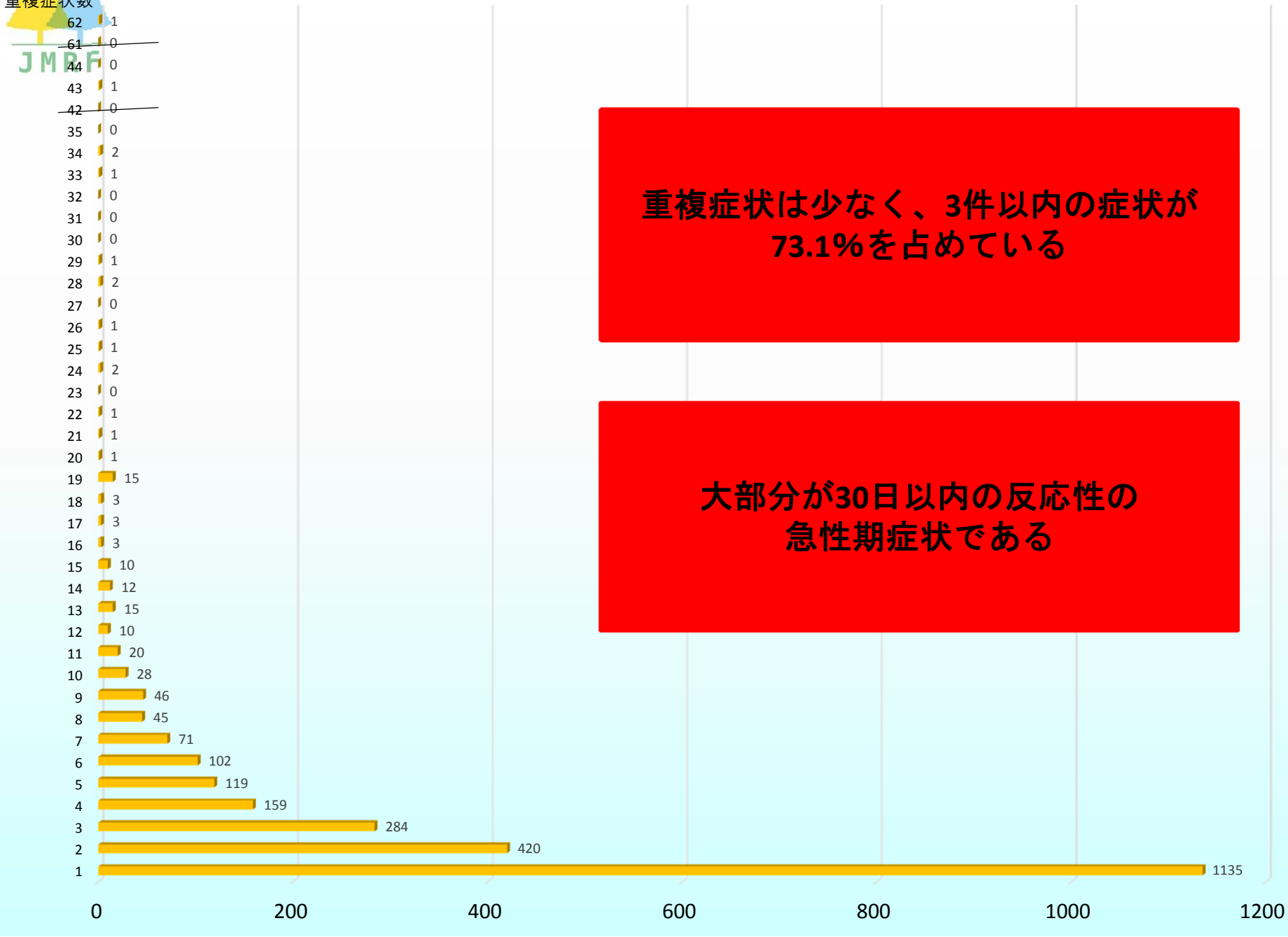
Jesper Mehlsen, MD
Research Director
Coordinating Research Center

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

厚生労働省HPVワクチン副反応報告の問題点1（n=2500）



厚生労働省HPVワクチン副反応報告の問題点2

副反応報告（H21年12月1日～H26年3月31日）
副反応症状 2,500例（100%）

重篤症状
1,231例（49.2%）

副反応検討部会が
重篤症状から除外した理由と患者数

除外 → 接種部位以外の広範囲疼痛と運動障害以外を除外
489例（19.5%）

除外 → 既知の疾患と診断されたものを除外
313例（12.5%）

副反応検討部会で
重篤と評価
176例（7.0%）

1231-（489+313）＝176!!

HPVワクチン接種後副反応の概要

＊HPVワクチン接種年齢：10歳～45歳
＊第一推奨年齢：10歳～14歳　＊第二推奨年齢：15歳～26歳

副反応報告
（H21年12月1日～H26年3月31日）
副反応症状 2,500例（100%）

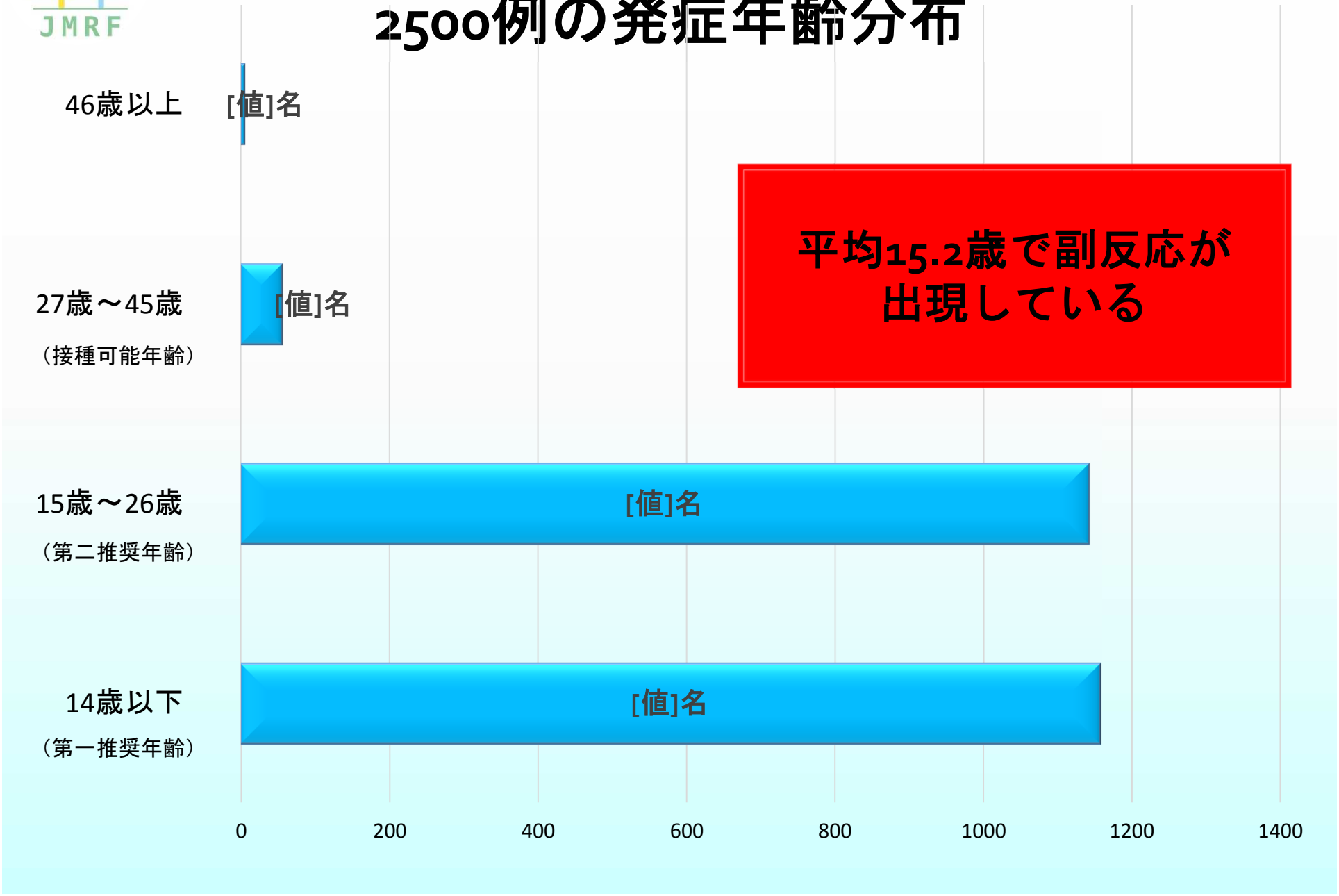
副反応件数
7,676件

重篤症状
1,231例（49.2%）

重篤な副反応件数
4,649件

厚生労働省HPVワクチン副反応報告書（H21.12～H26.3）よりJMRFが集計

厚生労働省HPVワクチン副反応報告 2500例の発症年齢分布



日本、デンマークともにHPVワクチンの副反応には接種後30日前後までに生じる急性期症状だけではない

亜急性期に2カ月から3年以上にわたって生じる進行性の中枢神経症状がある（平均9.5ヶ月）

既存の疾患の悪化も考慮しなければならない

HPVワクチン接種によって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

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

K NISHIOKA[1,2], S YOKOTA[2,3], Y MATSUMOTO[1]

[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 ± 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.

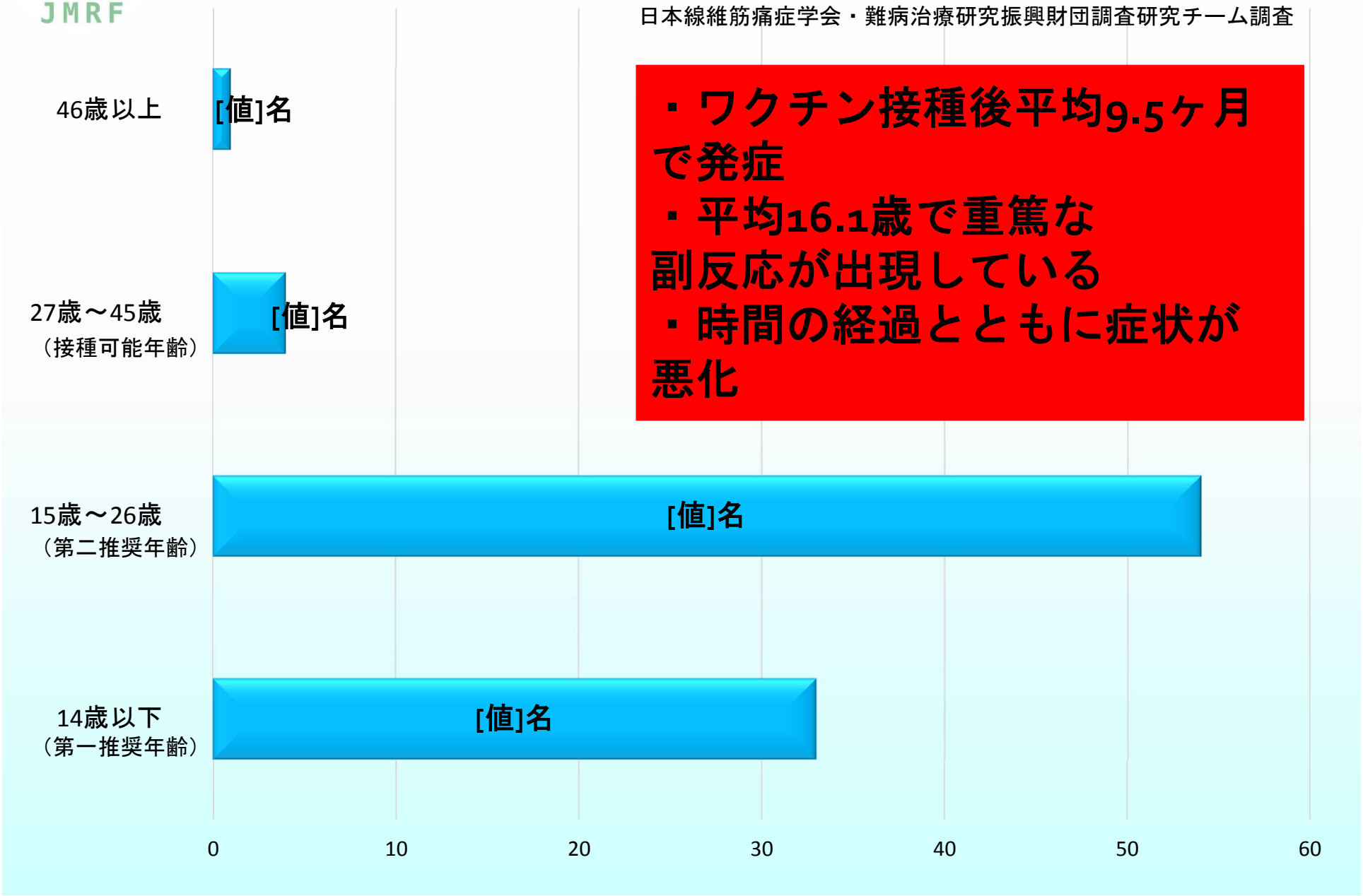
International Journal of Rheumatic Diseases, Vol.17 suppl.2 : 6, 2014

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

HANS104例の発症年齢分布

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査



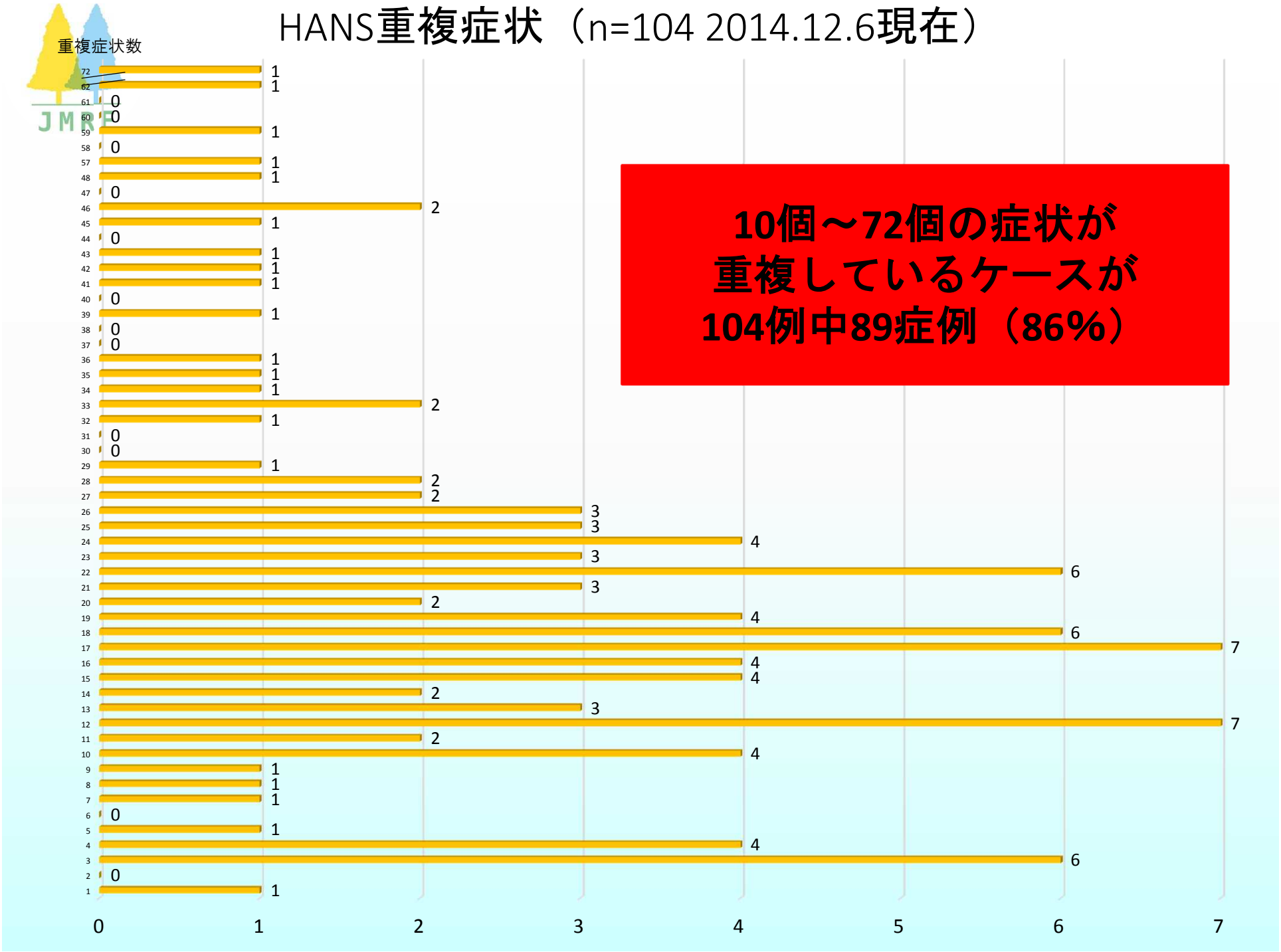
・ワクチン接種後平均9.5ヶ月で発症
・平均16.1歳で重篤な副反応が出現している
・時間の経過とともに症状が悪化

HANS患者104名の副反応193症状の内訳

30日以内の急性期の反応とかなり異なる

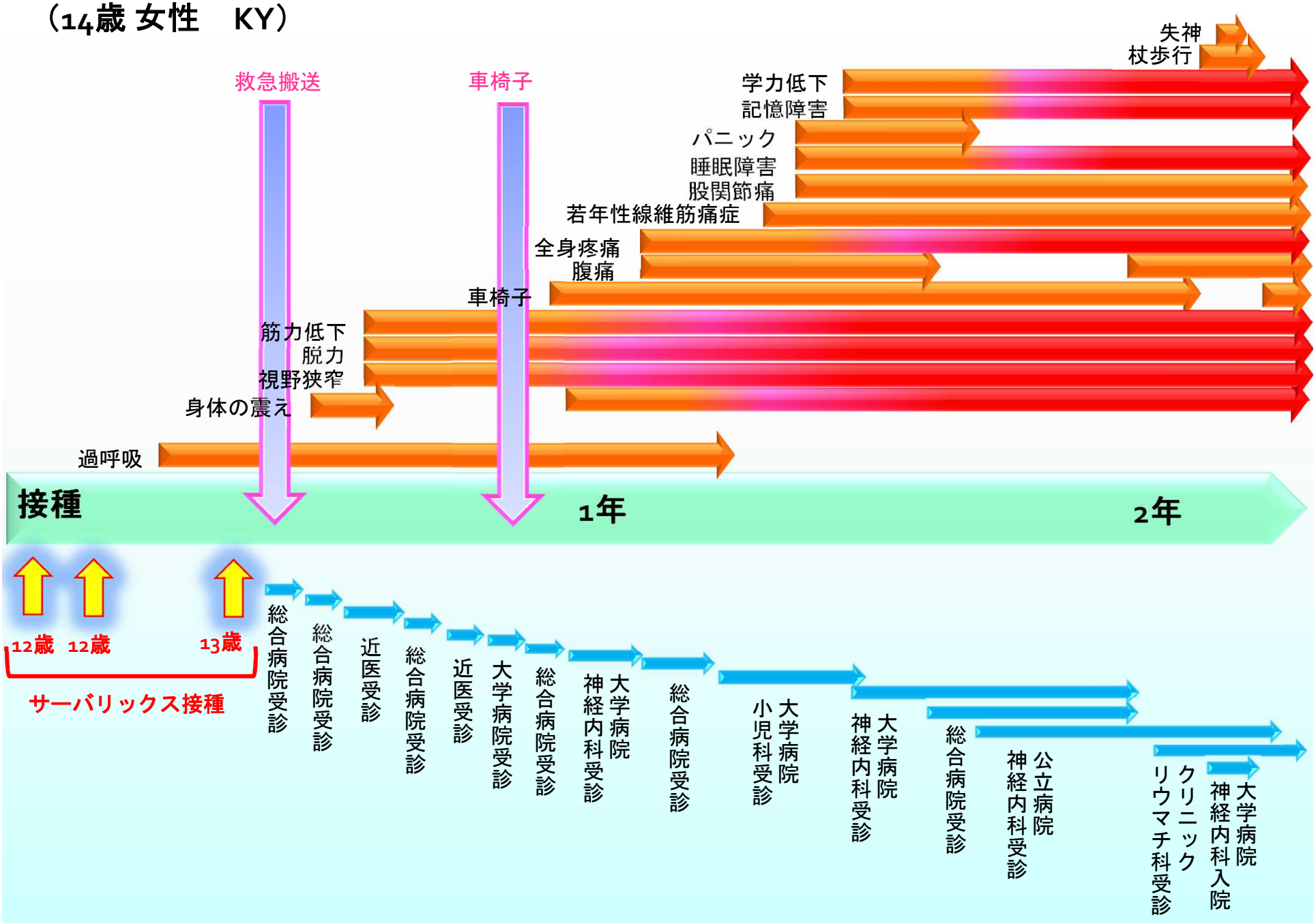
臨床症状の多いものから20症状					
1	頭痛	71	11	全身疼痛	44
2	倦怠感	66	12	気力低下	39
3	疲労感	62	13	腹痛	39
4	睡眠障害	54	14	歩行困難	38
5	しびれ	54	15	肩痛	37
6	脱力	53	16	登校困難	37
7	記憶障害	48	17	筋肉痛	36
8	筋力低下	48	18	腰痛	36
9	学力低下	45	19	発熱	36
10	月経異常	44	20	下痢・便秘	34

HANS重複症状（n=104 2014.12.6現在）

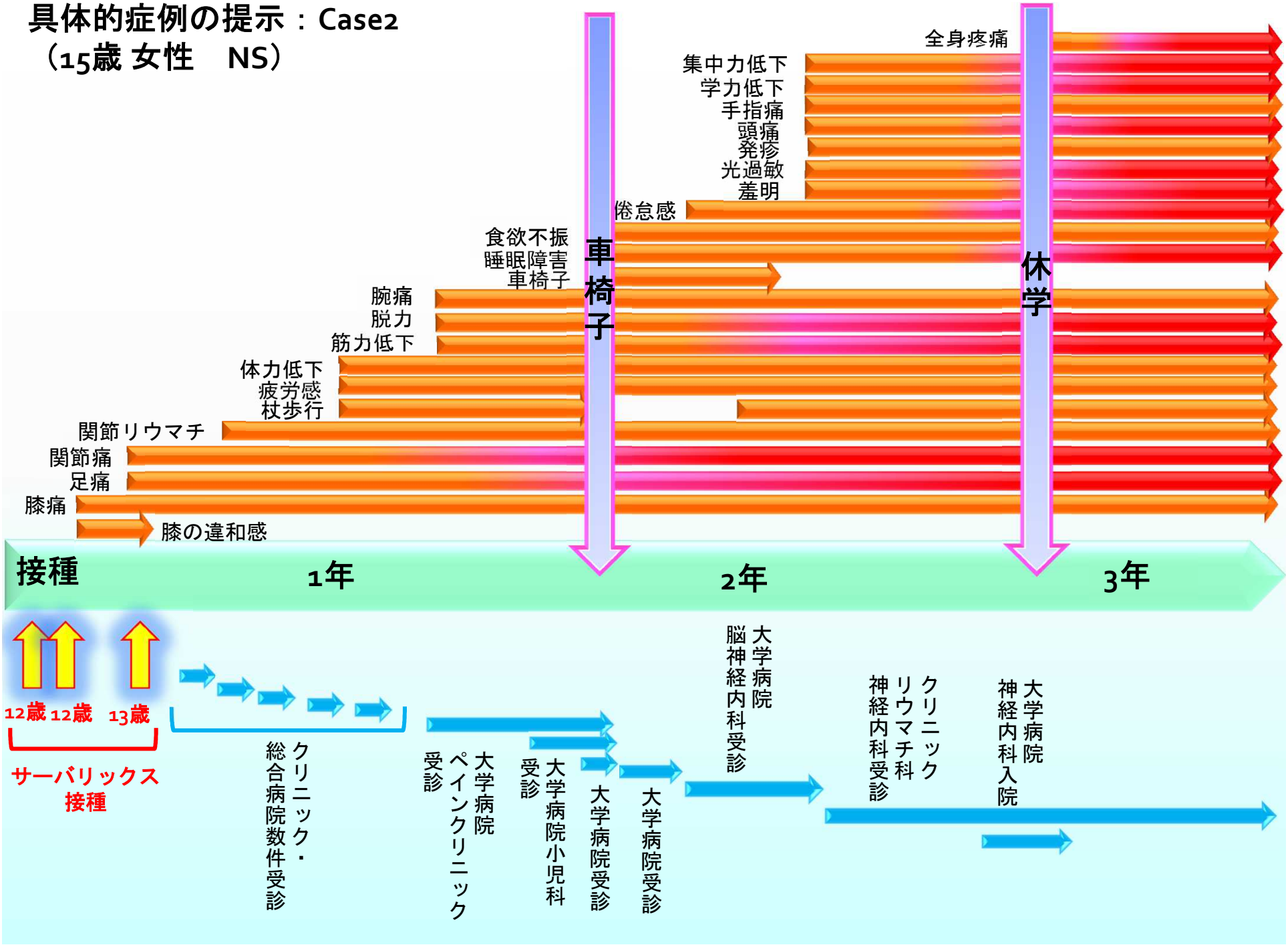


10個～72個の症状が
重複しているケースが
104例中89症例（86%）

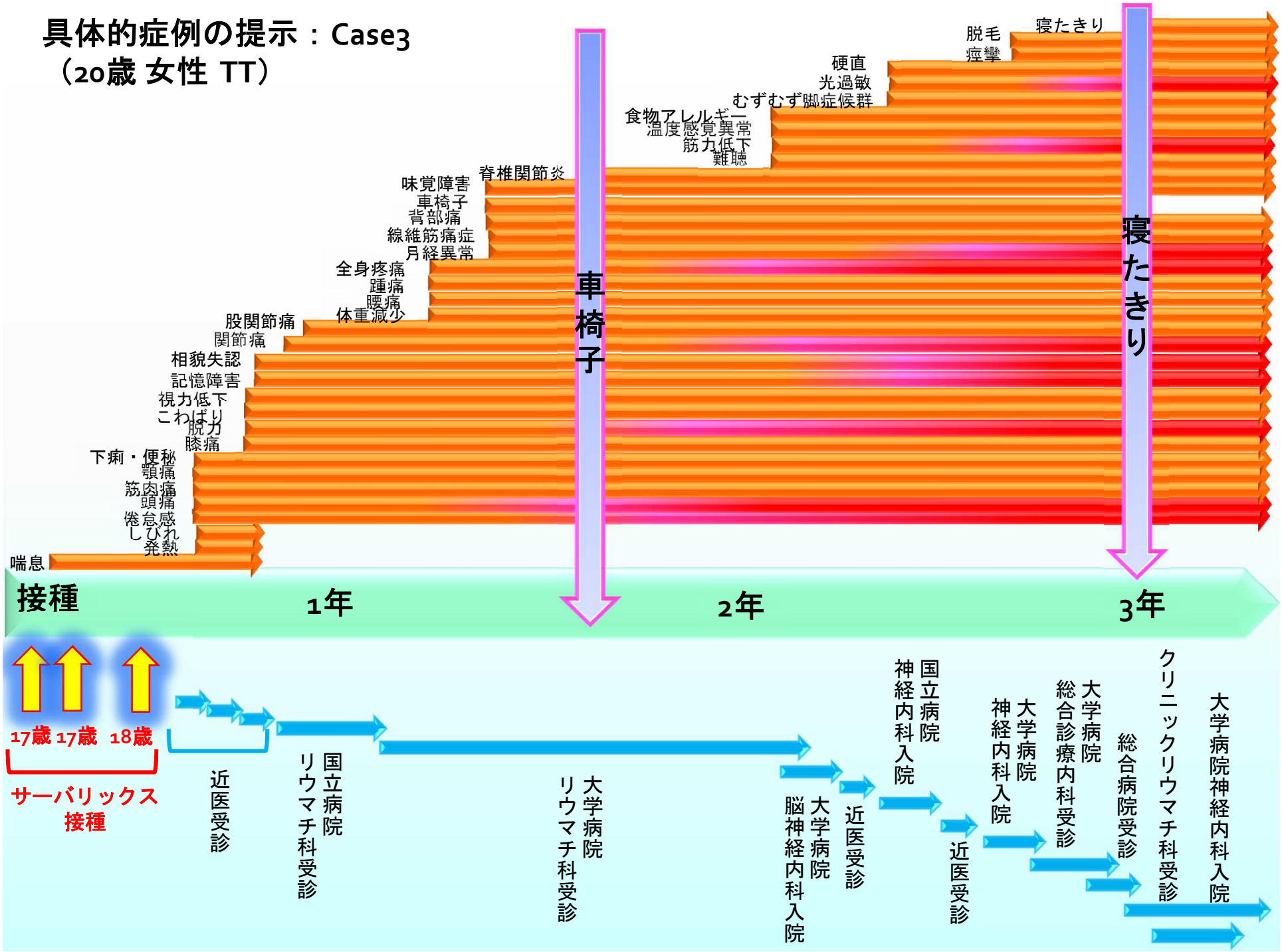
具体的症例の提示：Case1
（14歳 女性　KY）



具体的症例の提示：Case2
（15歳 女性　NS）



具体的症例の提示：Case3
（20歳 女性 TT）



HANSの臨床像（スペクトラム）の時系的変化の特徴

運動器障害(歩行困難)
→車椅子から寝たきり

連続する全身の不随意運動

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

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

自律神経障害

意識障害

近似記憶障害、
てんかん発作

ワクチン接種～3年

1st stage

2nd stage

3rd stage

これらのHANSの臨床像は！！

HANSは「脳症」であり、その4大症候は中枢神経由来である！

1	記憶・情動障害	無気力・焦燥・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
2	感覚障害	疼痛・光過敏・音過敏・嗅覚過敏
3	運動障害	姿勢維持・起立・歩行障害、不随意運動、痙攣
4	自律神経障害	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・生理不順・ナルコレプシー

JMRF調査研究チーム：神経症状解析グループ代表　黒岩義之

HANSの病態を
どのように説明するか

**視床下部・辺縁系・脳幹の
モノアミンニューロンの
シナプス障害である！**

HPVワクチン接種

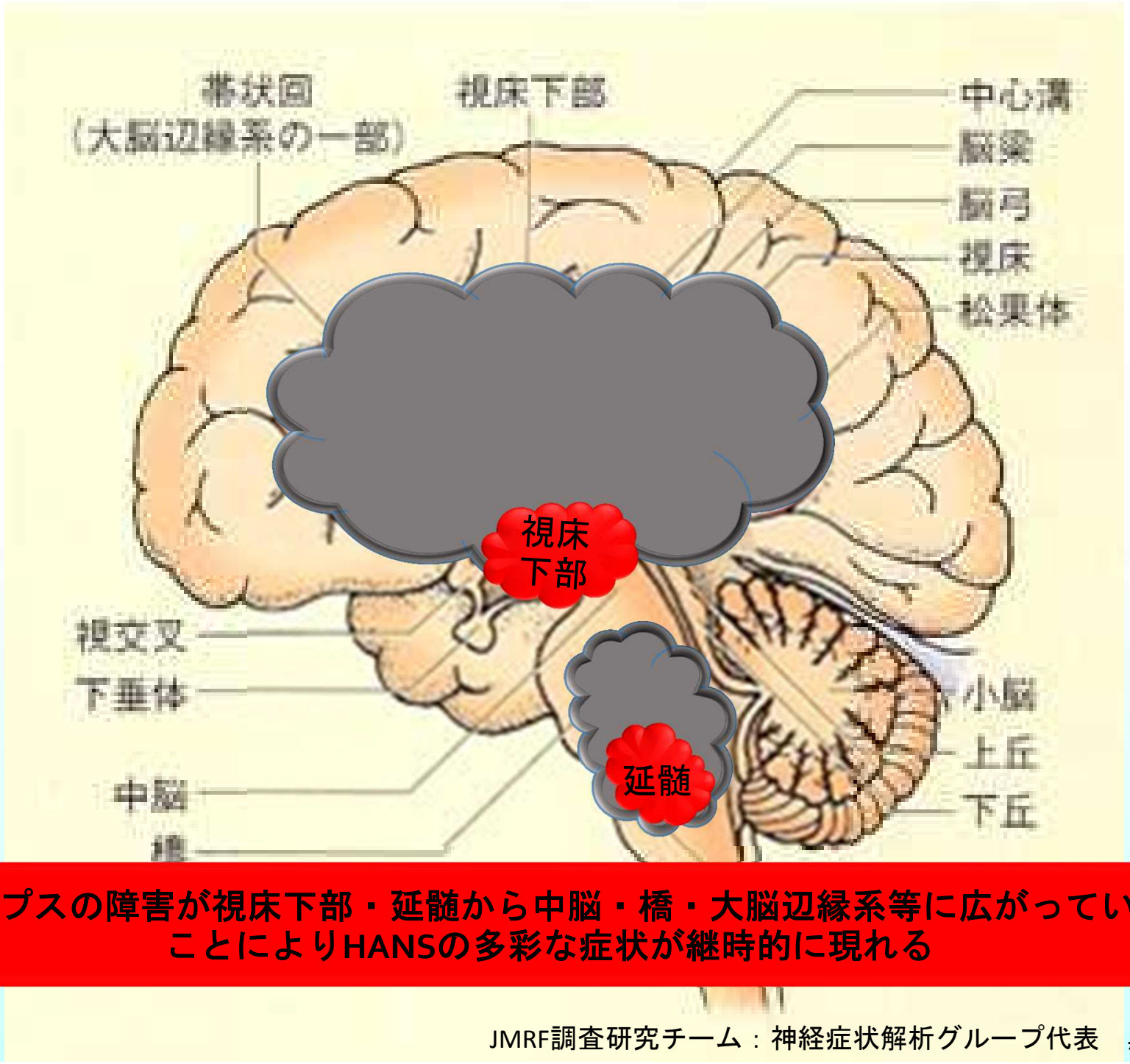
脳室周囲器官における「神経血管ユニット」の“neuroinflammation”

視床下部・辺縁系・脳幹のモノアミン分泌ニューロンの“synapse”傷害

神経Networkの機能障害進展

進行性の臨床経過

JMRF調査研究チーム：神経症状解析グループ代表　黒岩義之



**シナプスの障害が視床下部・延髄から中脳・橋・大脳辺縁系等に広がっていく
ことによりHANSの多彩な症状が継時的に現れる**

JMRF調査研究チーム：神経症状解析グループ代表　黒岩義之

HANSに対する治療のアプローチ

急性/亜急性期

- ステロイドパルス療法
- 血漿交換療法
- 免疫抑制剤
  - シクロフォスファミド
  - メトトレキサート

↓

サイトカイン，サイトカイン受容体拮抗剤

慢性期

- 気管支拡張剤（フォスフォジエステラーゼ阻害剤）
  - テオフィリン
- 抗うつ剤
  - パロキセチン
  - デュロキセチン
- 疼痛治療剤
  - プレガバリン
- 抗てんかん剤
  - ラモトリギン
  - トピラマート
- 認知症治療剤
  - メマンチン

現時点では、HANSの臨床的プロファイルの最終像を予測できない

HANSに有効性があると思われる薬剤の標的

JMRF

テオフィリン

フォスフォジエステラーゼ 4,7,10

パロキセチン

P2X4 受容体

プレガバリン

Ca^{2+} チャンネル

ラモトリギン

Na^{+} チャンネル

トピラマート

AMPA 受容体

Na^{+} チャンネル

Ca^{2+} チャンネル

HPV ワクチン

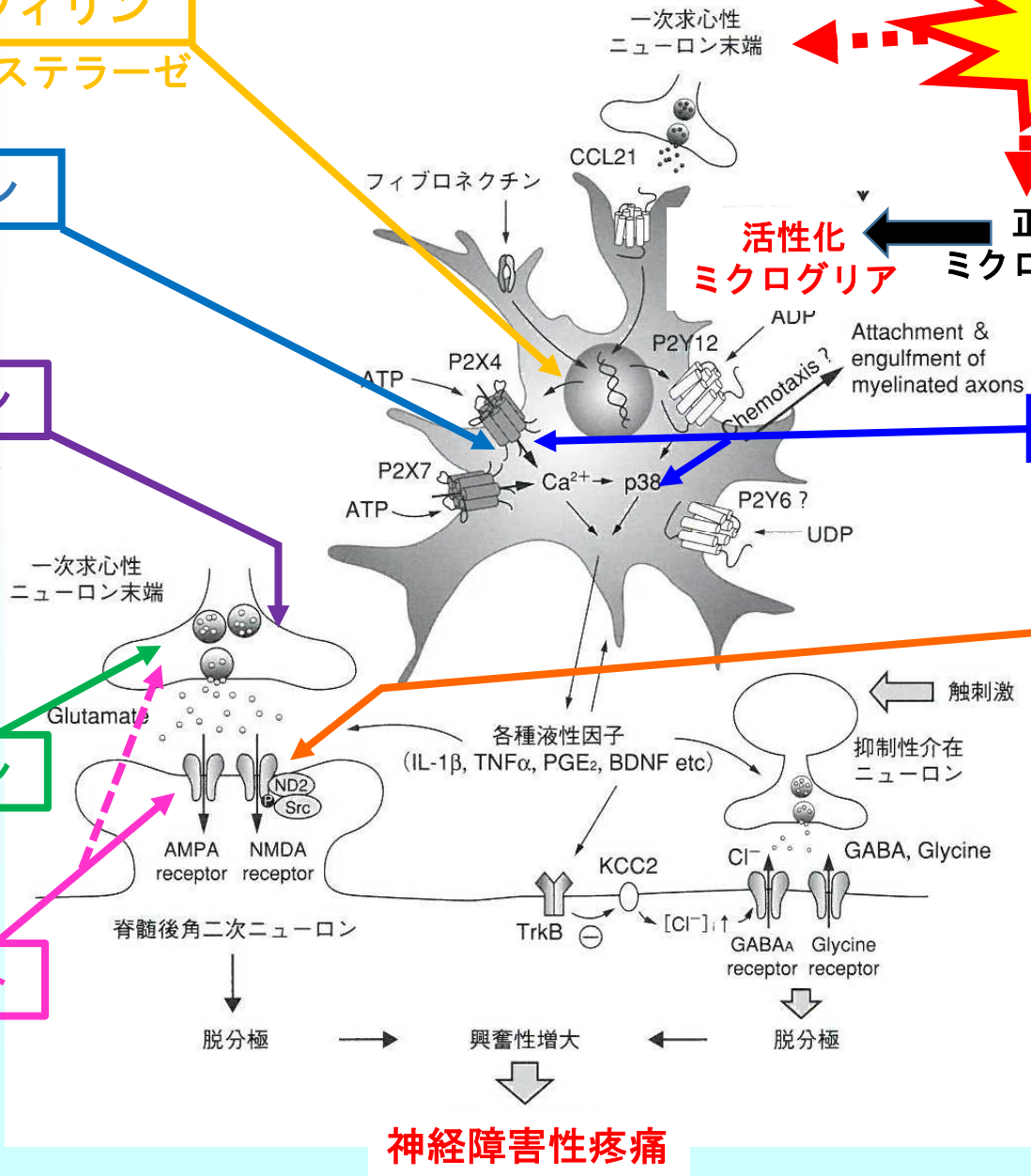
デュロキセチン

P2X4 受容体

P38

メマンチン

NMDA 受容体



神経障害性疼痛

日本が世界に向けて発信するべき最も重要なこと

HPVワクチン接種の
真のリスク/ベネフィットを科学的に解明しなければならない

その第一歩として
産婦人科・腫瘍科・小児科・神経内科・リウマチ膠原病・
免疫科学・ウイルス学領域の医師及び研究者が
それぞれの分野で責任ある回答を導き出すことが必須である

産婦人科・腫瘍科領域	小児科・神経内科・リウマチ膠原病領域	免疫科学・ウイルス学領域
・子宮頸がんウイルスとしてのHPVの役割の検証 ・子宮頸がん発症に対するHPVワクチンの有効性のエビデンスの検証	・副反応の病態解明と治療 ・脳内環境異常、特にミクログリア活性化の解明 ・系統的治療の確立	・HPVの感染と除去に関する有効性の科学的検証 ・分泌型IgA抗体と血液IgG抗体の役割

御清聴ありがとうございました

日本医学会・日本医師会合同シンポジウム（2014年12月10日）

“子宮頸がん予防ワクチン”で、いま、何が起きているか？

HPVワクチン関連神経免疫異常症候群

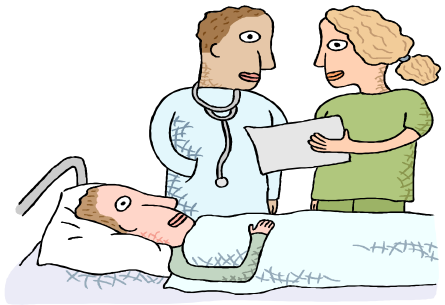
HPV vaccine-associated neuroimmunopathic syndrome (HANS)

神経免疫活性化による亜急性大脳辺縁系脳症

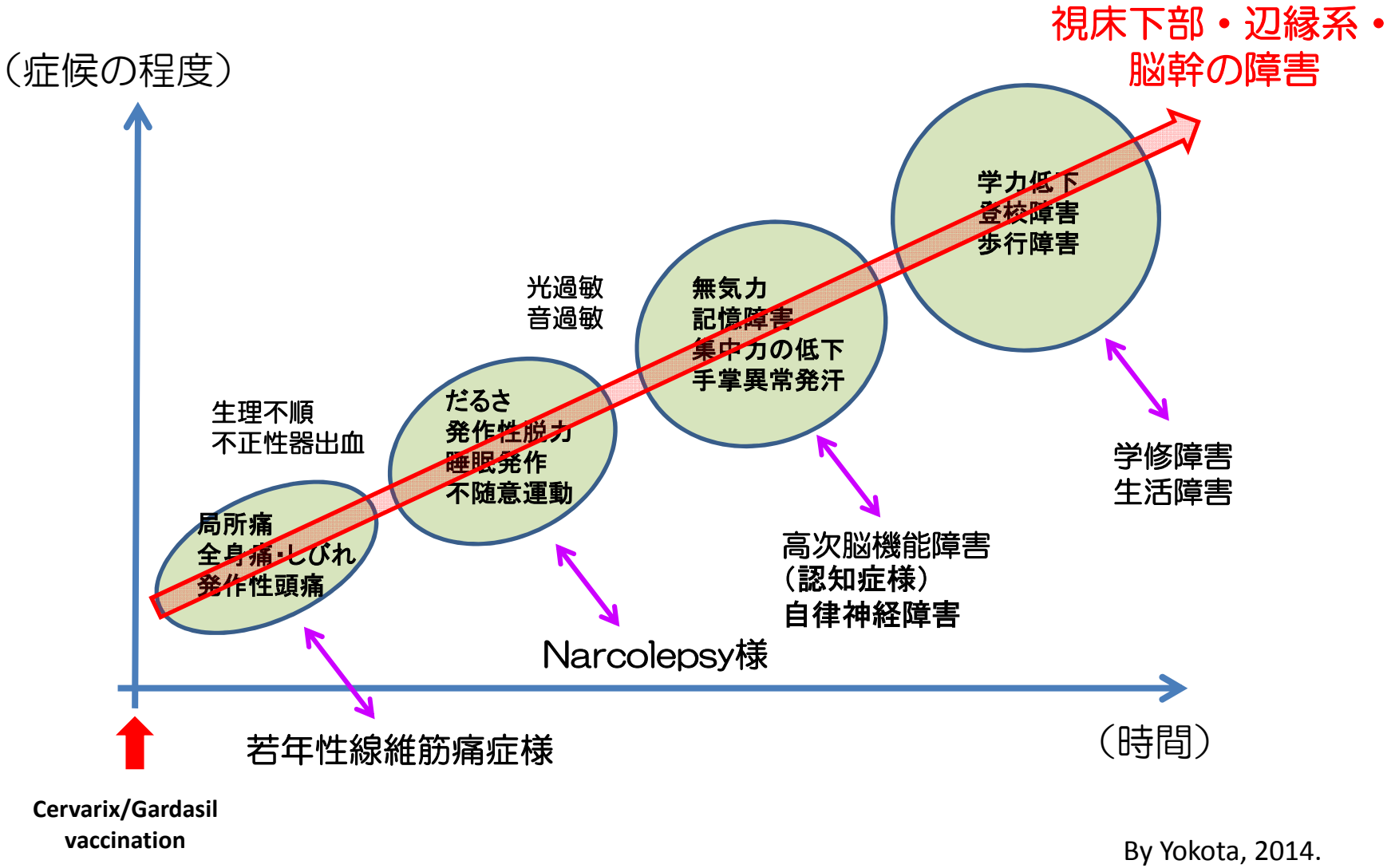
Subacute Limbic-encephalopathy Syndrome (SLIEP)

国際医療福祉大学熱海病院

横田俊平



時間経過に伴う症候の進展と拡大



By Yokota, 2014.

HANS症候群神経学的診断から診た責任病巣

～ 臨床症候は、末梢性障害ではなく中枢性障害を示唆 ～

1	無気力・焦燥・幻視・幻聴・妄想・暴言・ 登校拒否・記憶障害・計算障害・ 集中力低下・学習能力低下	辺縁系（海馬、扁桃体） 前頭前野
2	疼痛（全身痛、筋痛、関節痛）・しびれ	辺縁系（帯状回、島） 神経根 末梢神経
3	過敏性腸症候群・過食・過呼吸・喘息・ 発熱・低体温・発汗過多・便秘と下痢 サーカデイアンリズム障害・生理不順	視床下部（自律神経系）
4	ナルコレプシー	視床下部（オレキシン神経系）
5	不随意運動・むずむず脚・姿勢維持害・ 起立障害・歩行障害	基底核 脳幹（ドパミン系・セロトニン系）
6	意識障害（見当識障害）・てんかん発作・ 光過敏 ・音過敏	大脳皮質 視床 脳幹

- 末梢性障害ではない示唆：血液検査・画像検査で所見なし。

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、共通のパターンがある。
- 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。

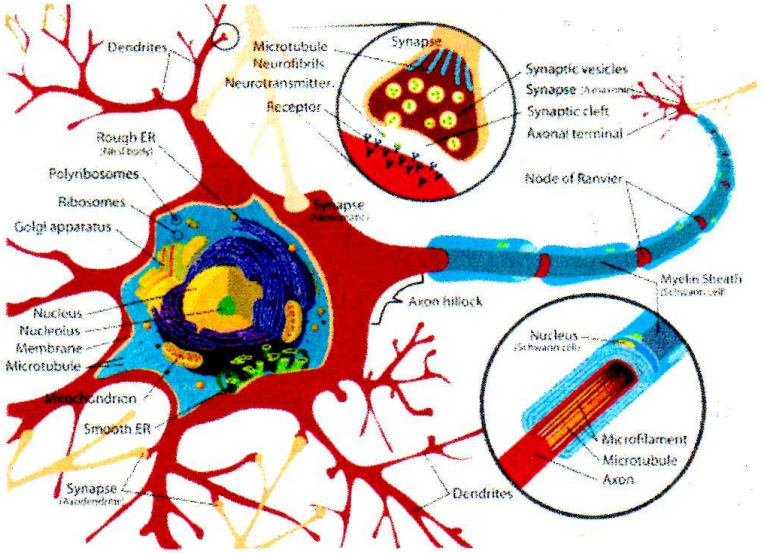
} 新規疾患

□ 疾患の特徴

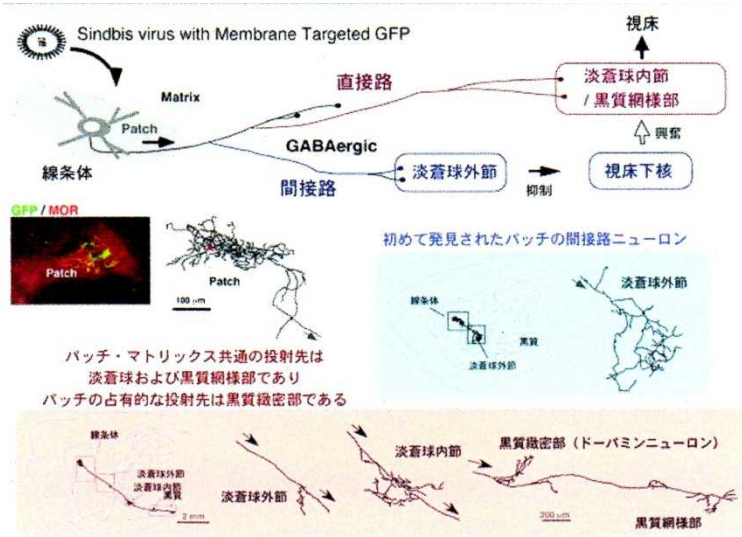
- 疼痛/発熱/しびれ/脱力/歩行障害/だるさ/集中力低下/生理不順/下痢/睡眠障害/光過敏/記憶障害/認知症/学習障害/登校障害と、広範囲な症候の進展・重層化。
- さらに、進展する症候の時期を区別：急性期-亜急性期-慢性期（接種後1ヶ月以上）
- 一見元気な時期と、症状が悪化する時期とがあり、病状に波がある。
- いずれの症候も末梢性の異常ではなく、中枢性の異常と考えられる。
- 発症者が限定されている可能性がある、姉妹例もある = HLA型の共通性？

Neural networkの形成

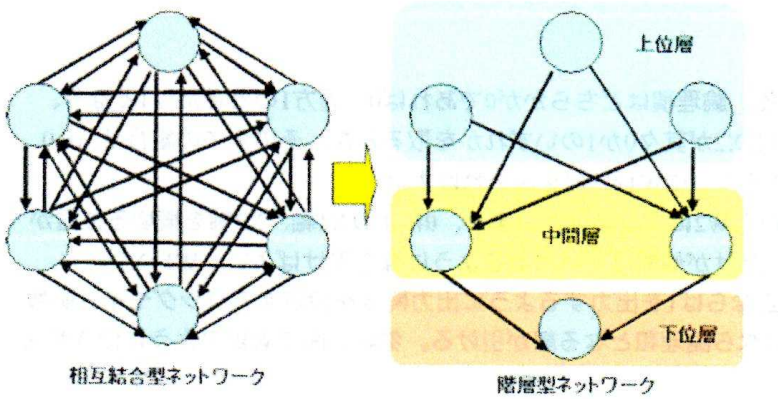
他臓器にはない脳という臓器の特徴



神経細胞の構造



単一線状体ニューロンの軸索投射様式



多彩なneural network（人工知能の基本的な考え方）

HANS: 責任病巣の拡がりと症候の進展

HPV ワクチン

（BBBを欠く脆弱な部位）

孤束核・室傍核・視交差上核
Circumventricular Organs (CVO)

視床下部･脳幹　神経回路

（CVOとシナプス結合する諸核）

腕傍核・青斑核・迷走神経背側核

辺縁系神経回路

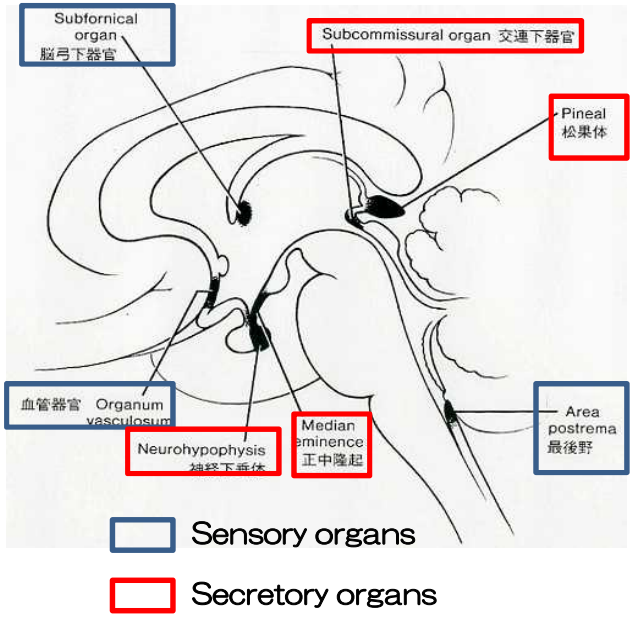
調節不全（ドミノ崩し）

（CVOと複数のシナプス結合を介して到達する部分）

前頭前野・島・大脳基底核・海馬

感覚神経回路　　運動神経回路

BBBを欠く脳室周囲器官



- 脳内で血管網が密で、BBBを欠く。
- 中枢神経系と末梢血液とを繋いでいる。
- 神経内分泌機能をもつ。
- BBBを欠くため脳組織のペプチドやホルモンを末梢血中へ送るが、毒物は阻止する。
- すべてのCVOは密な血管網と開窓血管内皮で覆われている。

（黒岩義之）

Neural Network障害の進展

神経内科学的アプローチ（症候診断）

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	オレキシン神経系	
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）

Cervarix®とGardasil®の成分比較

	Cervarix® (GSK)	Gardasil® (MSD)
蛋白系	イクラサギンソウバ細胞	酵母
抗原	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	AS04 - $Al(OH)_3$ 500 ug - MPL-A 50 ug	アルミニウム塩
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, 1, 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）

water-soluble **surfactant**

Balb/cの毒性試験

疑問点
(1) HPV-16の抗原量が両社で異なる。HPV-6/11の日本での浸潤度は極めて低い。
(2) わが国で頻度の高いHPV-52/-58/-33(20%)が抗原として入っていない。
(3) Pandemrix®の経験から、HLA class Ⅱ型の異なる例の反応形態を検討していない。
(4) ワクチンによるIgG抗体が、細胞内寄生ウイルスによる発癌を予防できるのか？

（表：堺 晴美）

HLA DQ B1*06:02に合致するHPV-16型のpeptides

HPV-16	start - end	peptides-amino acid
16_153-167		---DDTENASAYAANAGV----------
16_152-166		--LDDTENASAYAANAG----------
16_154-168		----DTENASAYAANAGVD----------
16_155-169		-----TENASAYAANAGVDN----------
16_150-164		NKLDDTENASAYAAN----------
16_149-163		NKLDDTENASAYAA----------
16_151-165		-KLDDTENASAYAANA----------
18_8-22		---TRSTNLTICASTQSP----------
18_9-23		----RSTNLTICASTQSPV----------
18_7-21		--TTRSTNLTICASTQS----------
18_6-20		-DTTRSTNLTICASTQ----------
18_5-19		VDTTRSTNLTICAST----------
18_4-18		VDTTRSTNLTICAS----------
16_362-376		--TTRSTNMSLCAAIST----------
16_361-375		-DTTRSTNMSLCAAIS----------
16_364-378		----RSTNMSLCAAISTSE----------
16_365-379		-----STNMSLCAAISTSET----------
16_363-377		---TRSTNMSLCAAISTS----------
16_359-373		VDTTRSTNMSLCAA----------
16_358-372		VDTTRSTNMSLCA----------
16_360-374		VDTTRSTNMSLCAAI----------
16_444-458		---YRFVTSQAIACQKHT----------
16_445-459		----RFVTSQAIACQKHTP----------
16_443-457		--TYRFVTSQAIACQKH----------
16_442-456		-DTYRFVTSQAIACQK----------
16_441-455		EDTYRFVTSQAIACQ----------
16_231-245		FGAMDFTTLQANKSE----------
16_230-244		FGAMDFTTLQANKS----------
16_414-428		MTYIHSMNSTILEDW----------
16_413-427		MTYIHSMNSTILED----------
16_412-426		MTYIHSMNSTILE----------
16_416-430		--YIHSMNSTILEDWNF----------
16_20-34		VYHIFFQMSLWLPSE----------
16_19-33		VYHIFFQMSLWLPS----------
16_21-35		-YHIFFQMSLWLPSEA----------
16_302-316		--YIKGSGSTANLASSN----------
16_303-317		---IKGSGSTANLASSNY----------
16_301-315		-LYIKGSGSTANLASS----------
pHA1275-287		---ERNAGSGIIISDT----------
16_1-15		-MQVTFIYILVITCYE----------

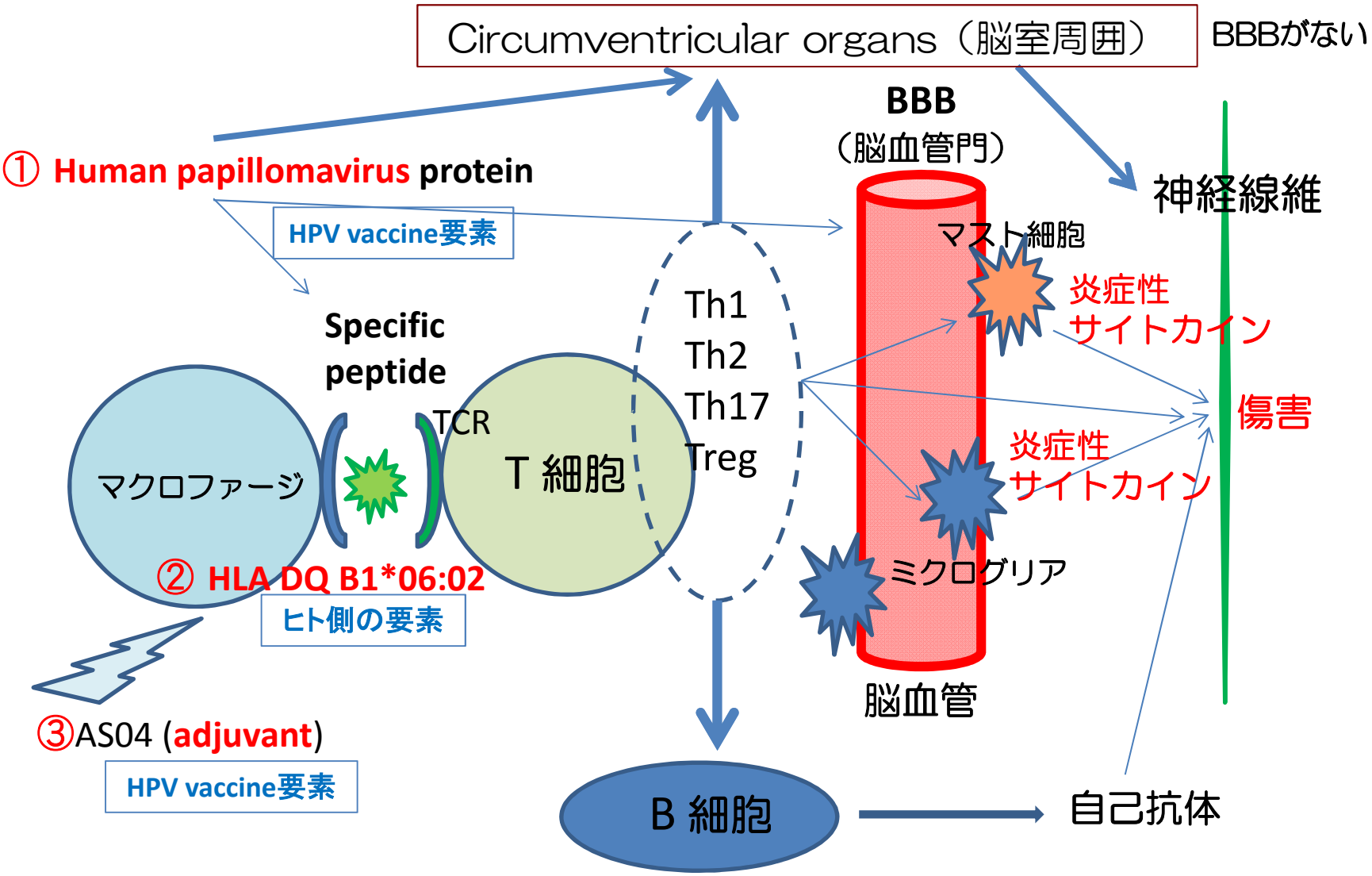
- **Pamdemrix**によりヨーロッパで**Narcolepsy**が多発。
- 発症メカニズムとして、
  (1) viral peptide
  (2) HLA DQ B1* 06:02
  (3) adjuvant

- **human papillomavirus-16**で、同じ**HLA groove** に適合する**peptide**検索を行った。
- **39**ヶ所がヒットした。

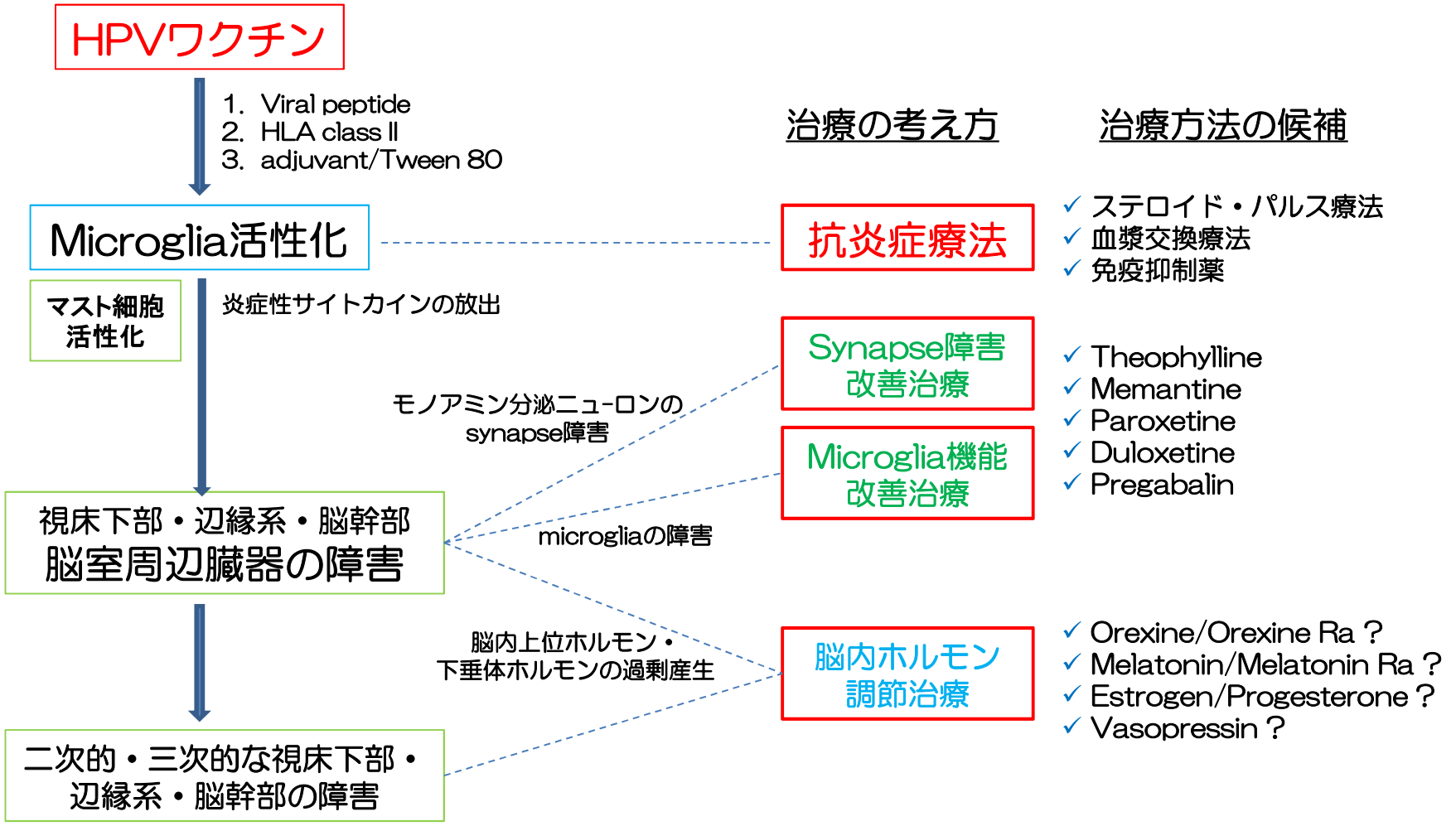
- **HPV**についての**HLA**型検索が必須である。

HANS発症のメカニズム（仮説）

Pamdemrix® ▶ narcolepsy story (2014)からの借用

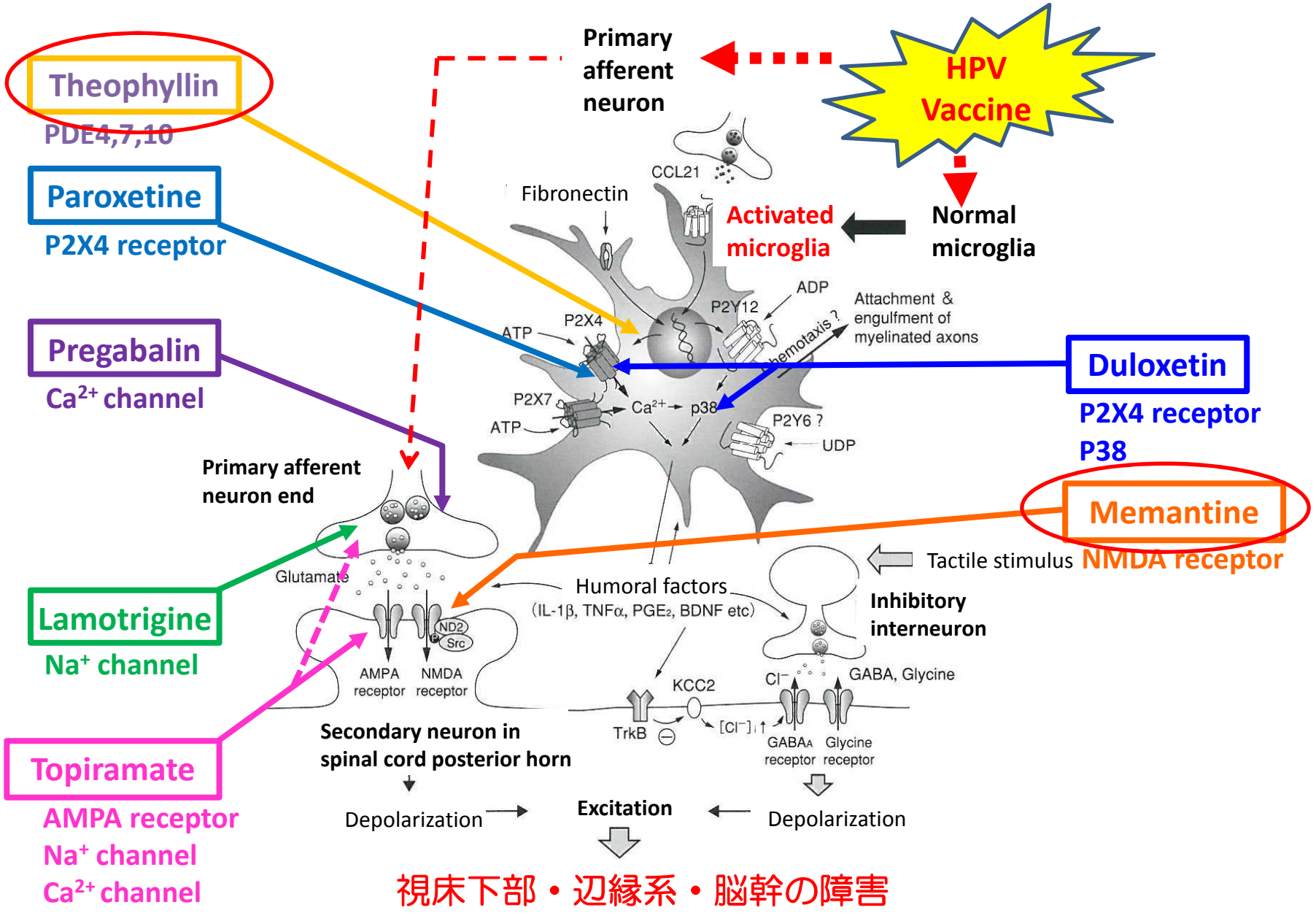


治療の考え方



- 現在、疾患に苛まれている児を早急に救済すること。
- 治療法・薬については臨床試験が必須。

HANSに効果が認められそうな治療薬の作用機序



今後の方向性

- 接種者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。

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
子宮頸がんワクチンについて考える

（東京、2014.12.10）

治療に関する一つの考え方

筑波大学人間系
宮本信也

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」COI開示

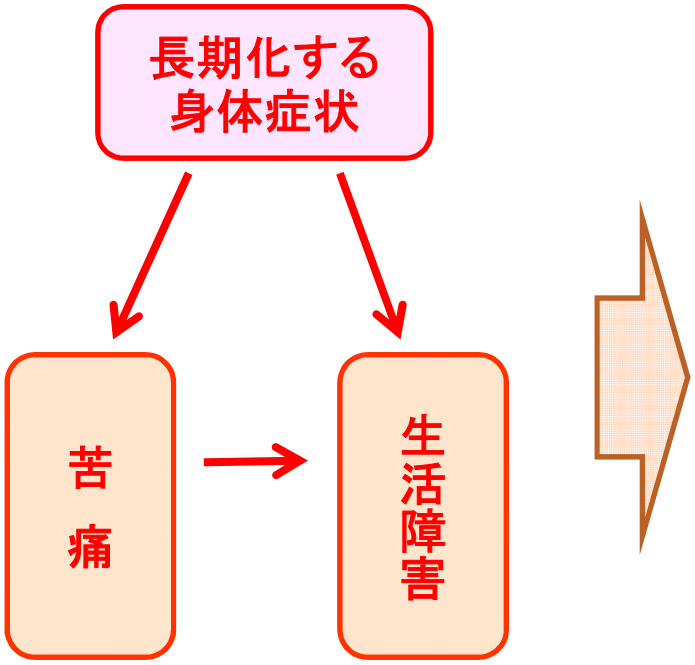
氏名　　宮本信也

- 演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません。

HPVワクチン接種後に生じている症状

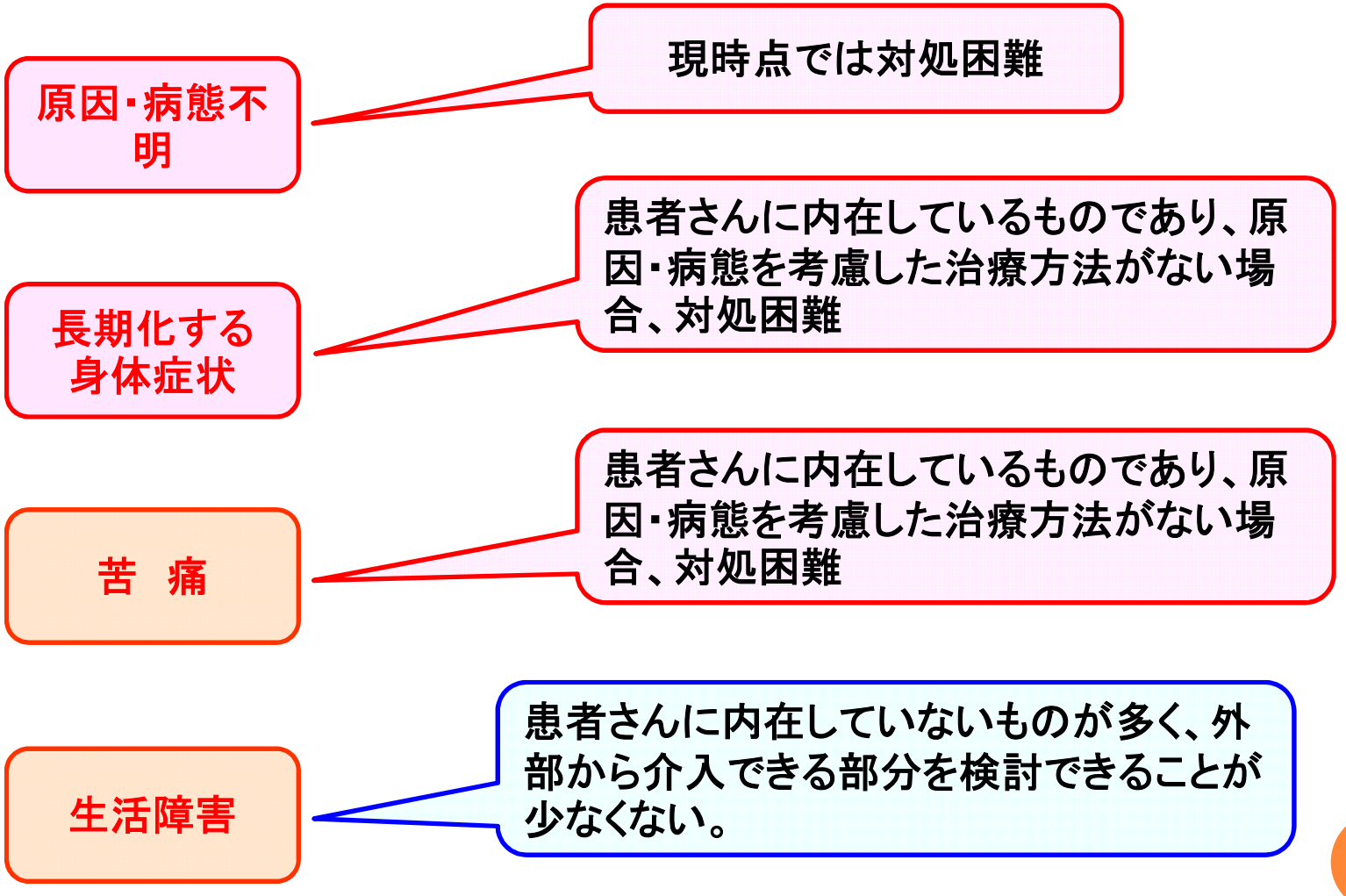
- 疼痛を中心とした多彩な症状
  - 運動障害、知覚異常、睡眠障害、不定愁訴など
- 器質的異常、病態を示唆する身体所見・検査所見に乏しい
- 日常生活の支障と苦痛を来している場合が多い
- 多様な治療反応を示す慢性の経過
- →
- 原因・病態が明らかでない
- 長期間続く症状
- 生活障害と苦痛を伴う状態

よく見られる対応

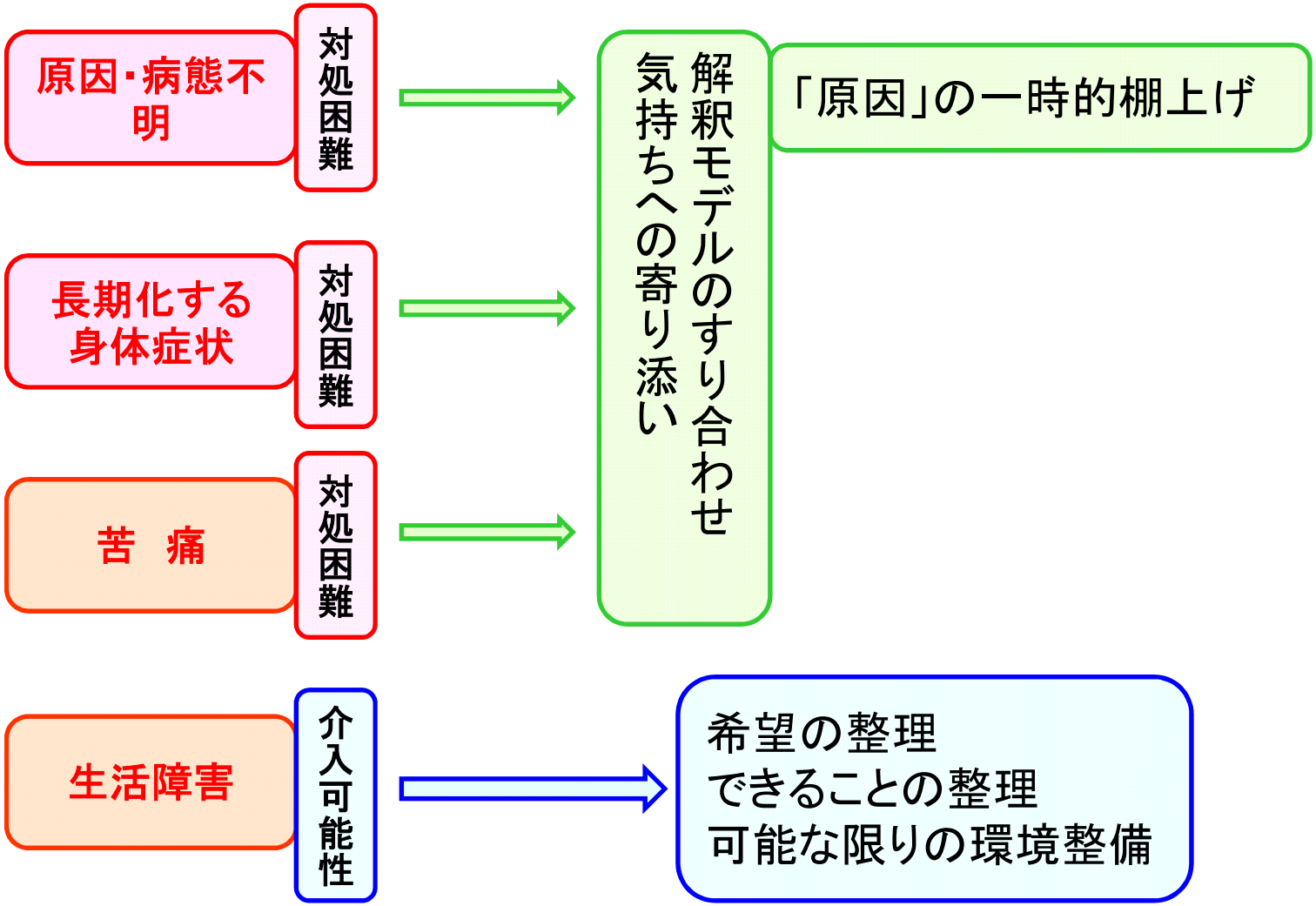


- 症状の軽減→生活障害と苦痛の軽減・長期経過も頓挫
- 症状軽減が治療目標
- 原因・病態が明らかでない
  - 対症療法中心の対応
    ↓
- よくならない
  - 対症療法をいろいろ実施
    ↓
- よくならない
  - 経過観察
  - 他院へ紹介
  - （受診自己中断、他院へ）

状態像の整理


原因・病態不明
現時点では対処困難
長期化する身体症状
患者さんに内在しているものであり、原因・病態を考慮した治療方法がない場合、対処困難
苦　痛
患者さんに内在しているものであり、原因・病態を考慮した治療方法がない場合、対処困難
生活障害
患者さんに内在していないものが多く、外部から介入できる部分を検討できることが少なくない。

状態像の整理から対応方針へ



HPVワクチン接種後に生じている症状
治療における配慮点

- 長期化している症状と生活障害
  - それが、心理的ストレスを生じないはずがない
- また
- ワクチン接種との関係性に対するいろいろな想い
  - これが、複雑な心境を生じないはずがない
- 受診時
  - 患児・家族は、そうした心理的状態にあることを
  - 思い描けるだけの想像力が必要であり
  - そうした理解から診察に入る心構えが大切
  - 具体的には、解釈モデルの慎重なすり合わせが重要

治療に関する一つの考え方

- 患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感
- 医療側の解釈モデルの説明
- 「原因」の一時的な棚上げの提案
- 患者側にとって望ましい状態像の整理
- 望ましい状態に向けた対処方法の整理
- 対処方法の実施と経過中の支え
- 年齢相当の生活体験への促しと支え

解釈モデル （explanatory model; Kleinman A., 1980）

- 病気・病的状態に対する考え方
- その人が、その「病気」に対して取る行動の動機付けの基盤となる
- 「考え」には以下が含まれる
  - 原因、病状、重症度、経過、治療、要望など
- 医療側と患者側の解釈モデルのすり合わせが重要
  - 診察・検査・説明がそのすり合わせ過程となる
- 医療側と患者側の解釈モデルが大きく異なるとき、医療に対する不信感が生じやすく、その状況で医療を受け続けること自体が不安を生みやすくなる。

治療の具体例

治療に関する一つの考え方

- 患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感
- 医療側の解釈モデルの説明
- 「原因」の一時的な棚上げの提案
- 患者側にとって望ましい状態像の整理
- 望ましい状態に向けた対処方法の整理
- 対処方法の実施と経過中の支え
- 年齢相当の生活体験への促しと支え

患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感

- 患児・家族の疾病観の把握
  - 簡単な閉じた質問で始めて開いた質問へ
    - 「何か、これが原因かなと思ったものはありましたか？」、「それはどういうことですか？」、「どうして、そのように思われましたか？」など
  - 共感（気持ちの言語化）・共感的理解（気持ちと行動の言語化）・受容（相手の言葉の反復）の姿勢で
- 患者側が話しているときに、こちらの判断・解釈を伝えることは控える

治療に関する一つの考え方

- 患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感
- 医療側の解釈モデルの説明
- 「原因」の一時的な棚上げの提案
- 患者側にとって望ましい状態像の整理
- 望ましい状態に向けた対処方法の整理
- 対処方法の実施と経過中の支え
- 年齢相当の生活体験への促しと支え

医療側の解釈モデルの説明

- 病的状態について、根拠を示して丁寧に説明
- 病態
  - 患児に見られる症状の説明、および、想定されるその発生機序
- 原因
  - 原因が分かっている・想定できる症状・病態
  - 原因特定が困難な症状・病態
  - 原因特定が困難な理由
- 治療方針
  - 病態と原因から考えられる治療方針
  - 原因特定困難状況における治療方針
- 経過
  - 原因特定・想定が可能な症状・病態の一般的経過
  - 原因特定困難な症状・病態の一般的経過

「原因」の一時的棚上げ

- 患児が示す症状の原因・病態に関する診察経過の再度の説明
- その時点では、さらなる探索方法がないことの説明
- 今後の経過で、新たな探索方向を検討・実施することの説明
- それまでの間、原因特定のための探索を一時控え、現時点でできる治療を行うことの提案

治療に関する一つの考え方

- 患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感
- 医療側の解釈モデルの説明
- 「原因」の一時的な棚上げの提案
- 患者側にとって望ましい状態像の整理
- 望ましい状態に向けた対処方法の整理
- 対処方法の実施と経過中の支え
- 年齢相当の生活体験への促しと支え

患児・家族にとって望ましい状態の整理

- 患児・家族が望む状態の確認と現実的段階化
  - 『もちろん、全ての症状がよくなって、すっかり元気になるのを目指します。
  - 今すぐそうできる治療方法があるなら、それを行います。
  - でも、残念ながら、そうした方法が見当たりません。
  - すっかりよくなるのを目指しながら、先ず、今の時点で、少なくとも、こうなったらよい、これができたらよい、というのはどういうことになるでしょう？』　など
- 実現の可能性が高い希望が出された場合
  - その希望を選択
- その時点では現実性が低い希望が出された場合
  - 希望は理解しながら、現実的な方向を目指す

望ましい状態に向けた対処方法の整理

- 望ましい状態を実現させる方法の決定
- 患者側と話し合って選択していく
  - 『それができるようになるために、どんなことをしたらよいか、何か思いつくことはありますか。』など
- 可能と思われる方法が話された場合
  - その方法を選択
- 可能性が低い方法が話された場合
  - 提案を尊重しながら、現実的な方法を目指す
- 患者側からの提案がない場合
  - いろいろな可能性を例示しながら、方法を一緒に検討
    - 『じゃあ、一緒に考えましょう。～というのはどうでしょうか。』など

対処方法の実施と経過中の支え

- 決定された対応方法を実施

- 経過中
  - わずかな変化を捉え、共感（一緒に喜ぶ）
  - 無理をさせないことの保証
    - 『もう少しがんばろう』とは言わない
    - 『無理していない？　大丈夫？』の方がよい

治療に関する一つの考え方

- 患者側の解釈モデルへの理解と心情的共感
- 医療側の解釈モデルの説明
- 「原因」の一時的な棚上げの提案
- 患者側にとって望ましい状態像の整理
- 望ましい状態に向けた対処方法の整理
- 対処方法の実施と経過中の支え
- 年齢相当の生活体験への促しと支え

年齢相当の生活体験の促しと支え

- 高校生までは、年齢相当の社会生活を送らせることが治療的意味を持つ
- 特に、学校生活への復帰が有効
- その生活体験による成長発達を通して、子ども自身の回復力の増大を期待できる
- 患児の年齢相当の生活への少しずつの復帰を提案
- 可能な範囲の方法・配慮を検討、学校にも要請
  - 杖、車いすなどの補助器具
  - 通学方法、学校内での移動方法、時間、場所など
- 行われる配慮について患児に説明

治療の心構えで大事なこと、再び

- 診察・検査所見で症状を説明できる異常が見つからないとき
  - 患者さん・家族が複雑な心境にあることを常に念頭に
  - ワクチンとの因果関係について、患者さん・家族が心配していることへの理解は示す
  - 原因については、「分からない」と説明
  - 異常が見つからない＝心理的な問題、ではないことも説明、それも「分からない」と説明
  - 現在の状態の改善を当面の目標にして、自院or他院で治療を考えて行く方針を提案
  - 一方、ワクチンとの関係性への不安や長期化した場合、不安が高まることは当然のことであり、今から気持ちの面への気配りをすることの大切さも説明
- 以上の心構えは、特に、初診時において重要である。

まとめ

- HPVワクチン接種後に生じている症状に関して、原因・病態がまだ同定されていないのが現状と理解でき、「原因不明で長期化する身体症状」への対応が、治療における基本的考え方となる。
- 治療に際しては、患者・家族の複雑な心境への理解が不可欠である。
- 治療の最初の段階における、患者側・医療側の解釈モデルの摺り合わせが重要である。
- 原因不明で、症状に有効な治療方法が見つからない状況では、以下の対応で、治療が進展する可能性が高まることが期待できる。
  - 原因論への患者側の不安を理解した上での「一時的に棚上げ」
  - 症状よりも生活障害の改善を優先させる方針
  - 生活障害改善の方法論において、小児では、リハビリに加え、可能な限りの補助により学校生活を再開させることが有用と思われる。

子宮頸がんワクチン後の痛みの診療

2014.12.10

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム

JR東京総合病院　小児科　奥山伸彦

COI（利益相反）

このシンポジウムに関連して、開示すべき事項はありません。

Idiopathic Musculoskeltal pain syndromes in Children
（小児の特発性筋骨格疼痛症候群）

定義

Malleson PN, al-Matar M, Petty RE.
Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children.
J Rheumatol 1992;19:1786－9.

- びまん性特発性筋骨格疼痛（線維筋痛症など）
  以下の２つを満たす
  1. 少なくとも３ヶ月間３カ所以上の全身性筋骨格疼痛がある
  2. 症状を理論的に説明できる他の疾患を除外できる
- 限局性特発性筋骨格疼痛（複合性局所疼痛症候群CRPSなど）
  以下の３つを満たす
  1. 四肢の一つの痛みが以下の期間持続する
     a. 疼痛に対する治療を受けても１週間
     b. 疼痛に対する治療なしで１ヶ月
  2. 症状を理論的に説明できる、先行する外傷がない
  3. 症状を理論的に説明できる、他の疾患が除外できる

小児の筋骨格疼痛症候群の特徴

Cassidy: Textbook of Pediatric Rheumatology 5th ed. 2003

- 頻度不明　　発症年齢　小児期後期から青年期（平均12-３歳）
- 性比　男：女＝およそ１：４
- 発症機序　原因不明のものも多いが、しばしば手術を含めたわずかな外傷が先行する。ワクチン接種後の例も報告されている。

  ＊1　B型肝炎4　J Pediatrics　2003 Dec;143(6): 802-804

  ＊2　三種混合1、子宮頸がんワクチン4、Arch Dis Child. 2012 Oct;97(10):913-5.

- 治療　エビデンスのある治療法はないが、抗炎症薬（ステロイド、NSAIDs）は通常無効で、アメリカでは運動療法(exercise therapy＊3、＊4）、他に、抗うつ薬（TCAs）、抗けいれん薬などの薬物療法、心理療法、交感神経ブロック療法などが、しばしば有効と報告。

  ＊3　Clin J Pain. 1999 Sep;15(3):218-23.Short-and long-term outcomes of children with complex regional pain syndrome type I treated with exercise therapy.

  ＊4　Amplified Musculoskeltal pain in Children: Diagnosis and Treatment. A Guide for Physical and Occupational Therapists. Wilmington, DE, Childhood RND Educational Foundation, 2002

- 予後　運動療法を施行したCRPSについては、平均5年後、88%が痛みが消失し、機能も改善している、と報告されている。＊4

症例1.　16歳女性

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴

2011年6月（13歳）子宮頸がんワクチン(2vHPV) 接種。

6-7日後より**右足首の痛み**が出現。

6週間後、同2回目接種。

就寝時**右腰部と左手掌の痛み**が出現し、

改善傾向がないため、接種医より当院紹介受診となる。

現症：痛みは下肢、腰部、顔面など、**全身性、非対称性、表在性、移動性、短時間の自発痛**。特定の圧痛点なし。

診察所見、検査所見（筋注部位のMRI含）に明らかな異常なし。

初期診断　ワクチン接種後の**神経障害性疼痛、CRPS疑い**

治療方針

- 痛み刺激の後に**原因不明の疼痛**が起きることがあることの説明
- 痛みがあっても**可能な運動は制限しない**よう生活指導
- 痛みに**有効な薬剤の検討**

経過

2011年夏～2012年夏

- 疼痛のため、日常生活はしばしば困難で学校も休みがち。
- アミトリプチリン、プレガバリンなどが一部有効で、通学は可能となり、またテニスなど運動は継続可能。小児心療内科で定期的にカウンセリングを継続し、1年後（夏季）には一旦訴えも軽減。

2012年秋～2013年夏

- 秋になって痛みが再燃。手の震えが出現し、自殺企図をほのめかすなど不安定に。学校での心理的ストレスの関与が明らかになる。
- 2013年高校進学後一時的に症状軽減したが、6月頃から再燃し、アミトリプチリン+カルバマゼピン 内服を再開して最小限の通学は維持。

2013年秋～2014年秋（現在）

- テニススクールに通うなど運動を積極的にするようになり、痛みが自制範囲となったため、内服中止。以後ほぼ通常の生活が可能で、夏2週間の短期留学も問題なく経過した。「痛みとのつきあい方が分かった」と言う。

症例２．　19歳女性

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

- 2011年2月、3月（16歳）２ｖHPVワクチン接種：**直後より接種部位の痛みと腫れ**が強く、3日間は腕が上がらず。
  - 10週間後、**右視力障害、続いて左視力障害出現し、頭痛、頚部痛、全身の痛み**で歩行困難となり、A市民病院で**心因性視力障害、身体表現性障害**と診断される。
- 2012年1月、3回目の２ｖHPVワクチン接種、**同様な痛み**出現。
  - 以後、断続的に、**腹痛、めまい、視力障害**などが出現し、全身の痛みや**下肢の痺れ**も持続していたが徐々に改善傾向となり、冬には普通の歩行も可能に。
- 2013年4月、大学入学。
  - **全身の痛みと痺れ**が再燃し、5月末A大学病院入院。麻酔科で痛みに対する対処療法を受けやや改善がみられた。
  - HPVワクチンとの関係を疑い、B神経病院受診し、**HPVワクチン後の筋痛･関節痛・歩行障害**と診断され、MMF（ワクチン後のマクロファージ性筋膜炎）を疑われる。
- あらためてA大学病院小児科受診し、当科紹介受診となる。

当院初診時所見と経過

- 症状

  持続的にずきずきする背部痛（最悪時の3/10程度）を訴え、10分程度の起立で下肢が蒼白となり網状チアノーゼ出現。不眠が数ヶ月続いていたが、受診時は逆に昼ごろまで眠く、一日**15時間くらい寝ている**。

- 診察所見

  全身状態良好、表情も落ち着いている。診察上他覚的に異常所見なし。軽度の圧迫で線維筋痛症の圧痛点を含む身体各所に疼痛を訴える。

- 診断　ワクチン後の慢性疼痛（CRPS、線維筋痛症）、慢性疲労症候群（CFS）、転換性障害

- 治療方針

  ①ワクチン後に稀にこういうことがあること、②時間がかかるが必ず良くなること、を説明し、③可能な限り運動することと痛み部分をマッサージすることを勧め、④薬物治療は今後の検討とした。

- 経過　2014年秋現在、月に1週間ほど短期的な体調不良はあるが、痛みは自制範囲内で、日常生活はほぼ可能となり、無治療で定期的に通院している。

症例3.　１５歳女性

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

- 2013年3月、6月、子宮頸がんワクチン（4vＨＰＶ）接種。
- ７月頃から頭痛が出現し、起床が困難となる、食事中に寝てしまう、会話の記憶がない、話し方に抑揚がなくなるなどの症状出現。
- 8月近医で低血糖発作を疑われるが否定され、他の医師より「精神的なもの」を疑われる。９月より投げやり、自暴的になるなど性格の変調がみられた。
- 12月３回目の接種翌日に激しい頭痛と背部痛が出現し、その後頭痛は「ハンマーで叩かれるような痛み」となり、当院受診。
- 当初偏頭痛と起立性調節障害を疑ったが、年末年始には寝込むことが多くなり、記憶障害も再度出現、さらに両手に力が入らないなどの麻痺症状も出現。報道からワクチンとの関係を疑って紹介。

当院初診時現症と経過

- 症状

  朝倦怠感が強く起床できない、睡眠が不規則で18時間以上寝ることも。

  頭痛：頭頂部を中心に、ハンマーで叩かれたような断続的痛み。

  脱力：両手、特に左手に力が入りにくく、パンのビニールの袋を開けられない。食事中手が疲れ、茶碗を落とす、中断も。

  背部痛：重い痛み、触れるだけで痛みを訴える。四肢にはない。

- 一般身体所見に異常なし。両手握力10kg以下だが、ピアノ長時間演奏可。

  検査所見：一般血液・尿検査に異常なし。頭部MRIに異常所見なし。

- 診断

  起立性調節障害と、

  ワクチン関連の慢性疲労症候群、慢性疼痛、転換性障害疑い

- 治療経過

  ①ピアノ演奏は長時間可能で、それを運動療法として勧める。

  ②リリカ（25mg）2tab分2が著効し、痛みが8-9/10から1-3/10に軽減、普通の生活が可能となり約2か月ですべての症状が消失。

参考　１７歳女性　家族歴：母多発性硬化症

- 2005/12（８歳）斜視の手術後疼痛が遷延し、帯状疱疹も発症。
- 2006/1　両側大腿に紅斑が出現し、続いて1-2時間痛みが続くエピソードを繰り返す。C大学病院で感覚性ニューロパチーなどが疑われたが、検査所見に異常なく、原因不明とされる。
- 2006/5　Dこども病院受診、Fabry病を疑われたが否定され、精神科紹介受診も異常なしとされる。
- 2007/1　Dこども病院の他の患者から紹介。

症状：顔面、四肢など広汎に、ずきずきする非対称性、移動性の自発痛を訴える。皮膚表面の発赤、浮腫がしばしば並存し、軽度の圧痛がある。不意に体に触れられると痛みが生じる（アロディニア）

診察所見：通常は他覚的に異常所見なし。

検査所見：一般血液、尿検査、髄液、神経学的検査などに異常なし。

治療方針と約８年間の経過

- 診断　複合性局所疼痛症候群（CRPS-１）
- 治療方針
  ① 可能な限り運動を勧め（バスケットボールが得意）
  ② カウンセリング（家族を含む）
  ③ 薬剤　経口ステロイド無効、NSAIDs、アミトリプチリン、
  リボトリール、プレガバリン一部有効（VAS4→３程度）
- 経過　しばしば症状悪化がみられ、一時的に入院を要した。
- 2009/7　ペンタジン筋注で、「何年ぶりに痛みがなくなった」と（VAS4～5→1～2）　この頃からアロディニアは消失。
- 2011/10　トラムセット（オピオイド）が使用可能となり、ペンタジンと同様に痛みは軽減する。この頃から、皮膚症状も消失。
- 2012/4　16歳　高校入学、痛みとそれによる体調不良のこともあるが、学校生活はほぼ可能。時にトラムセット内服を要することもあったが、2013/5以後、服薬なしで観察中。

自験例：10症例の比較　HPVワクチン後8例、外傷後2例

初診年齢	性	契機	直後症状	発症時期	症状	他覚所見	治療	経過
13	F	2vHPV 2回	？	6日後	四肢痛	発汗亢進	薬物治療 心療内科	3年 自制内に
17	F	2vHPV 2回	痛み 痺れ？	2回目の 2ヵ月後	四肢痛・疲労	なし	なし	2年 ほぼ改善
19	F	2vHPV 3回	痛み 腫れ	2回目の 2ヵ月後	全身の痛み・疲労 視力障害など	下肢循環不全	現在なし	3年 やや改善
16	F	2vHPV 3回	？	2回目の 1-2週後	軽度の関節痛 （手、指、膝）	関節の腫れ 一時的	なし	1年半 不変
12	F	4vHPV 捻挫、採血	痛み	12日後	上肢痛と麻痺	発汗亢進	なし	3週間 軽快
12	F	4vHPV 日本脳炎	痛み	5週後	頭痛、めまい 四肢痛、熱感	大腿の熱感	なし	3ヶ月 軽快
19	F	2vHPV 3回	顔面蒼白	2回目の 3ヶ月後	疲労・倦怠 全身の痛み	なし	なし	3年 やや改善
15	F	4vHPV 3回	痛み	2回目の 1ヶ月後	頭痛、手のしびれ 疲労、背部痛など	なし	プレガバリン	10ヶ月 軽快
8	F	眼科手術 帯状疱疹	痛み	2週後	下肢紅斑と痛み アロディニア	下肢発赤腫脹	薬物治療 オピオイド	7年 自制内に
11	F	腰部打撲	痛み	直後	痛みと麻痺 アロディニア	・・・	水泳 針治療	6ヶ月 改善傾向

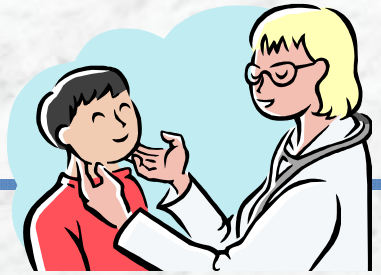
HPVワクチン接種後の8症例の臨床像

- 発症年齢　12～17歳
- 性　総て女性
- 発症契機　ワクチン1回目３例、２回目5例
- 症状　疼痛：全身性２例、四肢３例、部分２例（接種上肢１例）
  麻痺：２例（接種上肢、両手）
- 他覚所見　接種上肢の異常２例、下肢の熱感１例、蒼白１例
- 薬物治療　著効はプレガバリン１例、他の効果は部分的。
- 経過　改善例は、数週間以内１例、３ヶ月１例、10ヶ月１例、
  他は長期化も、１～３年程度で自制範囲内に。

- 全体像としての印象：
  - 慢性疲労、起立性調節障害、麻痺、記憶障害などの合併がみられ、外傷性に比して、中枢性と考えられる症状が多い。
  - どちらも、疼痛、麻痺があっても運動は可能なことが多い。

診療方針について

参考：David D Sherry：CRPS in children, 2013UpToDate



- 本人と家族への説明
  - 本当に本人が痛みを感じていること
  - どんなに痛みを感じるときでも、体に傷害はないこと
  - 痛みがあるとしても、体を適度に使い、可能な運動を勧めること（松葉杖や車椅子などの補助器具を使わないこと）
  - 時間はかかるが、必ず良くなること
- 前向きなカウンセリング
  - 原因を探すのではなく、不安を軽減し、希望を支持する
- 薬物療法
  - 痛みによる生活制限が強い場合のみ、比較的少量
- 学校生活の支援
  - 学校や教師への説明、診断書作成と協力依頼。

子宮頸がんワクチンを考える
合同シンポジウム
平成26年度12月10日、東京

子宮頸がんワクチン接種後の女児にみられる脳神経症状

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

池田修一

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」
COI開示

氏名　　池田修一

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません

厚生労働科学研究費補助金　慢性の痛み対策研究事業
難治性神経因性疼痛の基礎疾患の解明と診断・治療精度を向上させるための研究班

主任研究者：池田修一
信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

分担研究者
北海道大学整形外科　岩崎倫政　　信州大学整形外科　加藤博之
名古屋大学手の外科　平田　仁
信州大学麻酔蘇生科　川真田樹人　愛媛大学麻酔蘇生科　長櫓　巧
山口大学神経内科　神田　隆　　鹿児島大学神経内科　高嶋　博

信州大学を受診した73例の要約

（2013年6月～2014年11月）

- **年齢：13～19歳 （15.8± 1.7歳）**
- **初回接種年齢：13.8± 1.6歳**
- **接種ワクチン：サーバリックス® 52例、ガーダシル® 20例、不明 1例**
- **初回接種から症状出現までの期間：5.25 ± 4.5ヶ月**

ワクチンの関連ではない疾患と診断した例：6例

全身性エリテマトーデス（SLE）：2例

麻疹ワクチン接種後小脳炎疑い: 1例

統合失調症疑い: 1例、前兆を伴う片頭痛: 1例、外傷後の肋間神経痛: 1例

⬇

子宮頸がんワクチンの副作用が否定できない67例で
症状の詳細を検討

67 例の症状の詳細（重複あり）

頭痛	68%	全身倦怠感	60%
筋力低下	48%	嘔気	45%
起床困難	学習障害 42%	過眠症 15%	45%
立ちくらみ			42%
羞明、視力低下	40%	手足の振え	34%
関節痛	34%	腹痛	32%
月経不順	32%	歩行困難	31%

不登校　63%

初回接種から初発症状までの時期

・初回接種から症状出現までの期間：4.7 ± 3.9ヶ月

初発症状	期間
頭痛	直後
全身倦怠感	直後
失神	直後
倦怠感	数日
頭痛	数日
関節痛	数日
頭痛	数日
頭痛、発熱	数日
頭痛	数日
	週
頭痛	1
頭痛	2

	月
腹痛	1
発熱	1
失神	1
頭痛、めまい	1
めまい、嘔気、動悸	1
頭痛	2
全身倦怠感	2
関節痛	2
朝起きられない	2
全身倦怠感	2
過呼吸	3
眼痛、複視	3
腹痛	3
頭痛	3
足の裏の疼痛	3

	月
失神	4
膝の関節痛	4
しびれ、倦怠感	5
関節痛	5
頭・腹痛、嘔気、立ちくらみ	6
四肢の脱力	6
起床困難	6
疼痛、しびれ、筋力低下	6
手足の振え	6
頭痛、嘔気、発熱	6
腹痛	6
四肢の疼痛	7
嘔吐、全身倦怠感	7
関節痛	7

	月
吐き気	8
関節痛	8
関節痛	8
発熱	9
頭痛	9
発熱	9
左手足のしびれ	9
発熱	9
倦怠感	11
脱力、起床困難	12
四肢の疼痛	12
四肢の疼痛	15
頭痛、腹痛	17

高度な頭痛・全身倦怠感の成因は？

症例 13歳 女性

現病歴

平成24年9月、11月にサーバリックスの予防接種

25年3月18日　第3回目の接種を受けた

数日後　高度な全身倦怠感・疲労感が出現

連日の鼻出血、頭痛、食欲低下

朝起きられない、起床時から顔面蒼白

授業中にひどい眠気に襲われる

体育館で立っていられない

学校を頻回に休む、四肢の痛みを訴える

7月16日　信州大学附属病院を紹介受診

現　症

手足の関節腫脹・圧痛なし、BP 94-68mmHg

血清リウマチ反応（-）、CRP 0.03mg/dl

起立試験(Schellong test)

	安静 臥位	起立 直後	3分	臥位	5分
脈拍 (/min)	62	70	72	74	72
血圧 (mmHg)	100/60	72/58	58/?	92/68	100/74

失神

起立性低血圧

症例　13歳　中学生

2012年

6月（11歳）:子宮頸がんワクチン初回接種

39～40℃の発熱、頭痛。

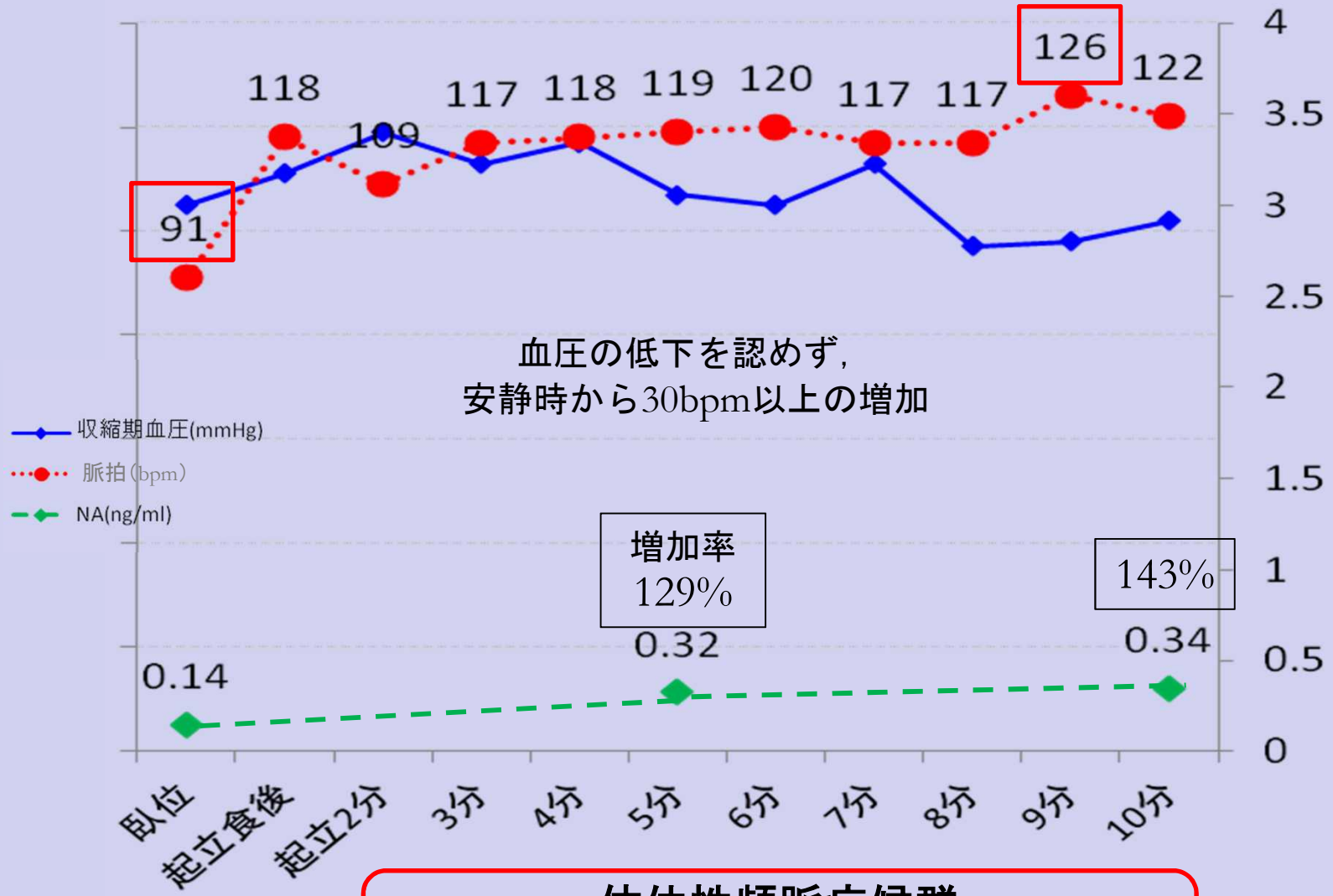
2013年

1月：第3回目接種終了。

3月：頭痛、めまい、手足の痛みと振えのため
歩行困難、不登校となる。複数の医療機関を受診したが原因は不明で心因性と診断された。

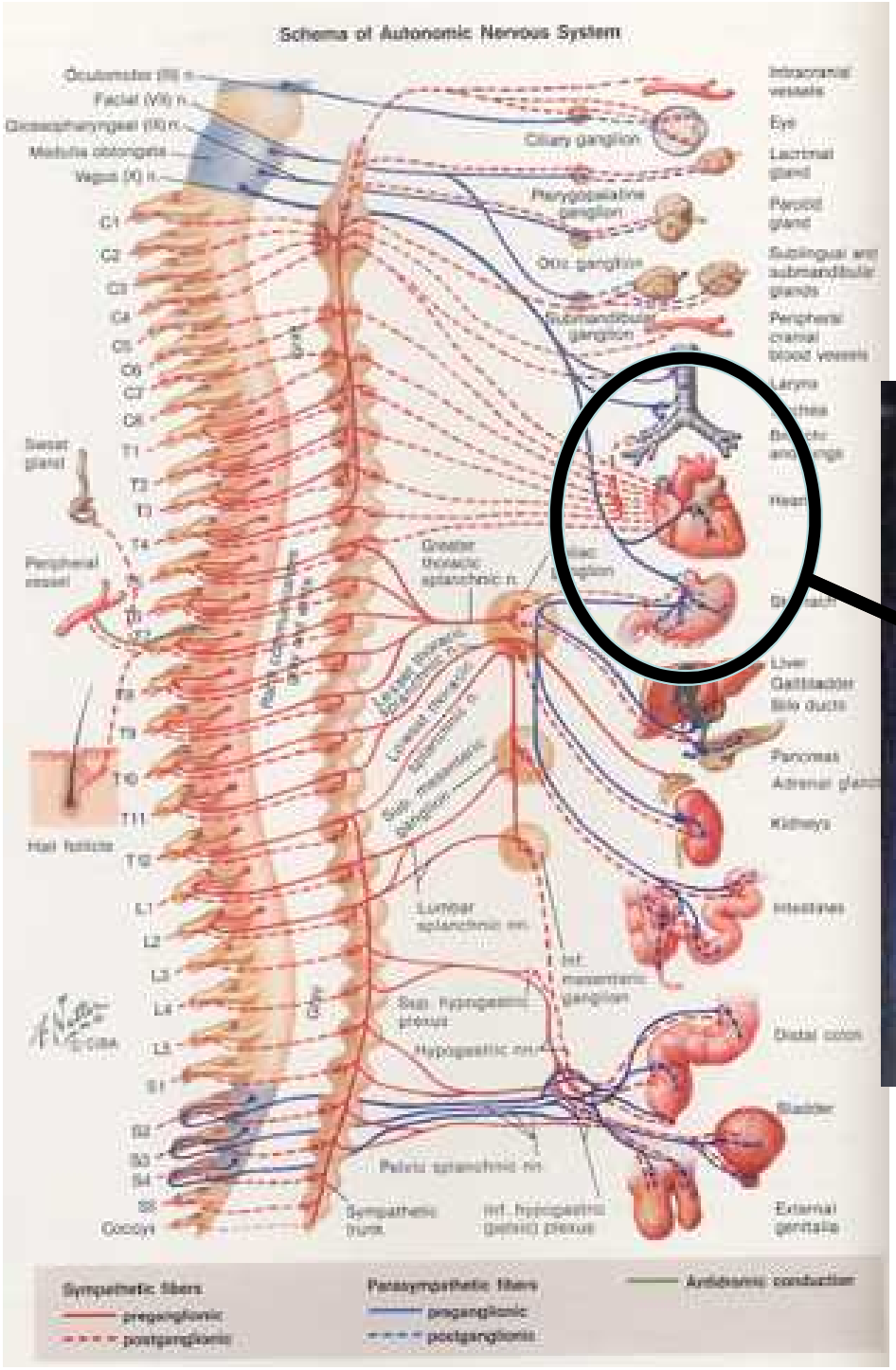
10月：被害者の会を通じ当院を受診、入院。

【起立試験・血漿ノルアドレナリン測定】

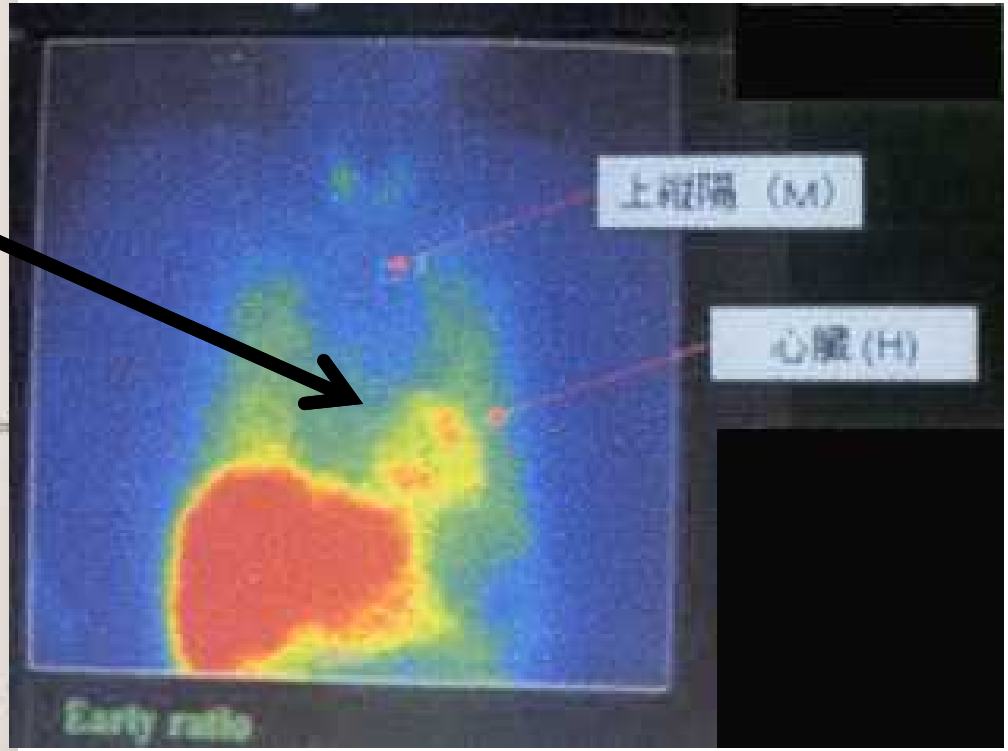


体位性頻脈症候群

POTS: postual orthostatic tachycardia



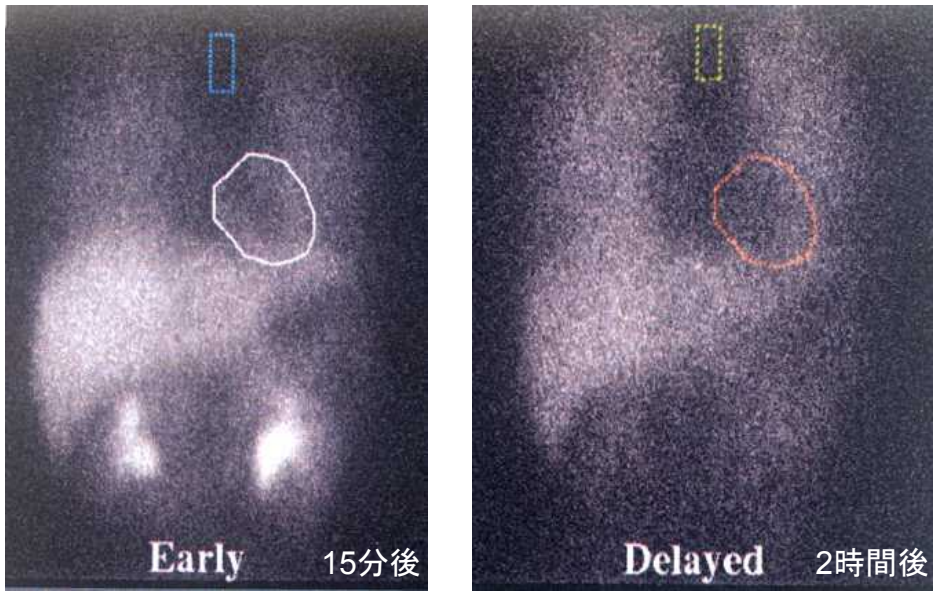
I^{123}-MIBG心筋シンチグラム
交感神経心臓枝の描出



H/M（上縦隔／心臓）で数値化

【MIBG-I^{123}心筋シンチグラフィー】

13 歳　中学生



H/M：1.98 ↓　　H/M：1.56 ↓

Washout rate: 47.76% ↑

➡ 交感神経の過活動
節後交感神経の脱神経　　を考える.

起立試験・血漿ノルアドレナリン測定

36人に施行

- 起立性低血圧（OH）: 14人 (39%)
- 体位性頻脈症候群（POTS）: 5人 (14%)

- ノルアドレナリンの増加率不良: 15人 (42%)
（カテコラミンの分泌不足を示唆する）

ノルアドレナリンの増加率は **60%以下は不良**

四肢の疼痛・歩行障害の成因は？

再発性多発関節炎

症例 12歳 女性

現病歴

本年6月11日　左肩へガーダシルの予防接種、夕方
から接種部位の痛みが出現したが、翌朝には消失した.

12日　右手首に痛みが出現、湿布薬を貼る.

数日様子をみるが、痛みは継続、日常生活に支障を来す
ほどではなかった.

18日　接種医を受診

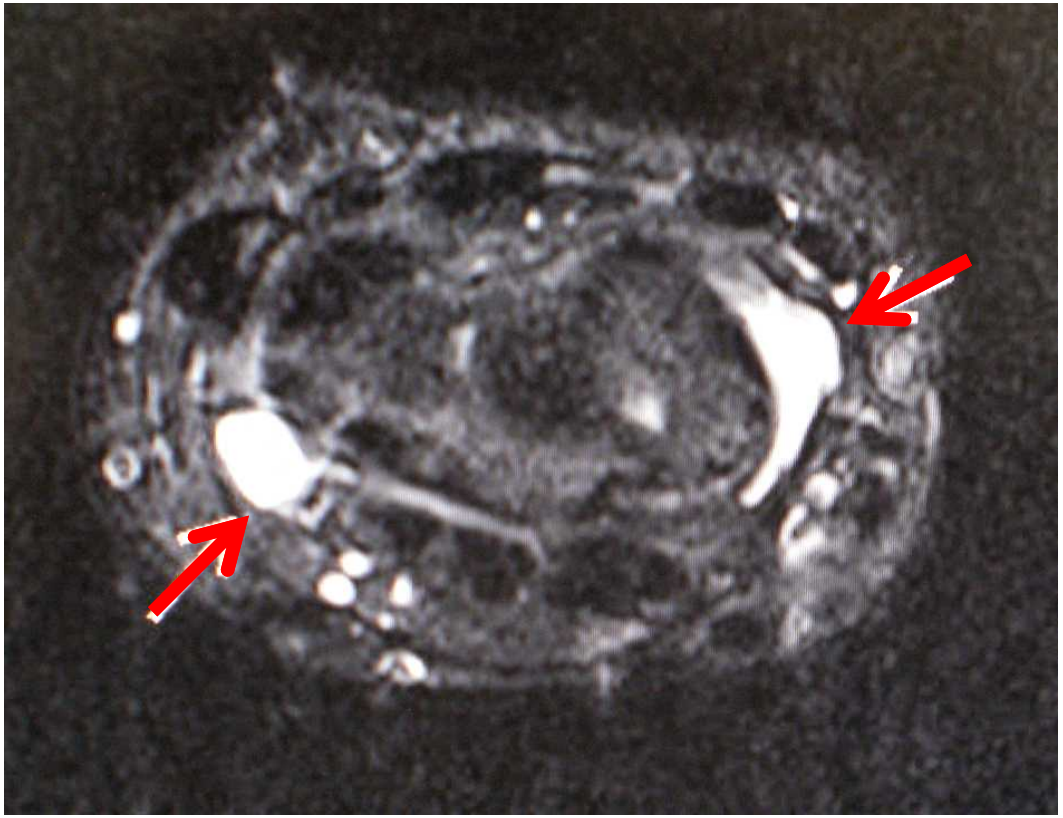
21日　信州大学附属病院を紹介受診

現　症

右手首の腫脹・圧痛なし、屈曲で軽い痛みあり.

血清リウマチ反応（-）、CRP 0.12mg/dl

手首のMRI



関節液の貯留 → 関節炎

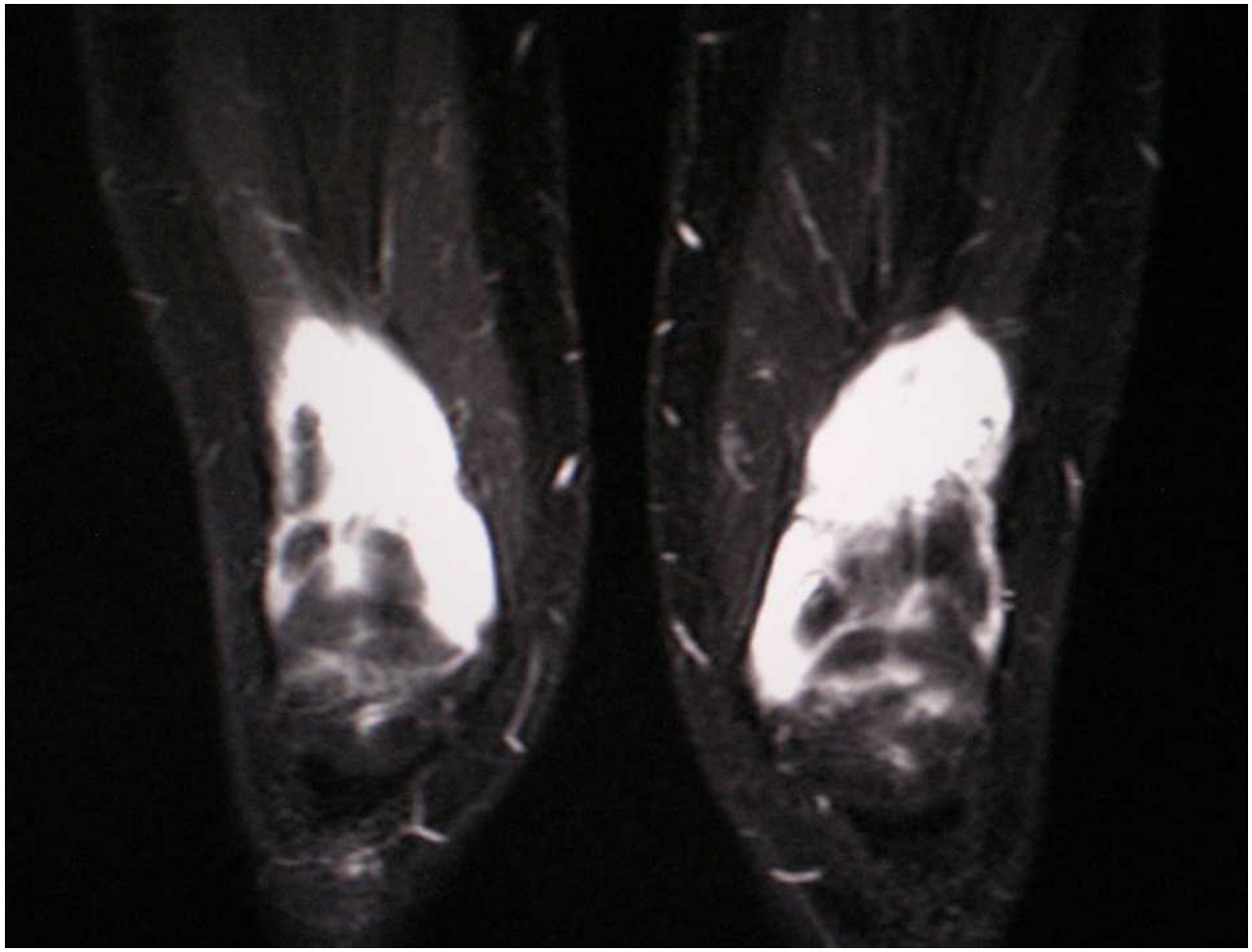
症例 18歳 女性

15歳 2～8月　サーバリックスを3回接種
数日後より左膝関節痛が出現.
近医整形外科を受診、部活動が原因？
安静にするも、右膝関節痛も加わる.
NSAIDsを服用するも、肘・手首・足関節に痛みが移動した.

16歳 8月　左足関節痛を主訴に別の整形外科を受診.
CRP 2.22mg/dl, MMP-3 110.4ng/ml
リウマチ因子(-), その他自己抗体陰性
関節痛は出現と消退を繰り返していた.

17歳 12月　NSAIDsの効果が減少、子宮頸がん
ワクチン接種の副反応疑で当科を受診.

膝関節MRI



関節液の貯留→関節炎

左足関節炎

少量のプレドニン＋タクロリムス（免疫抑制剤）

NSAIDs抵抗性の難治性多発関節炎

関節リウマチに準じた専門的薬物療法が必要

CRPS類似例

複合性局所疼痛症候群

Complex regional pain syndrome: CRPS

(Reflex sympathetic dystrophy syndrome: RSDS)

定義：四肢遠位部の疼痛、血管運動反射の異常、皮膚の異栄養性変化、骨の脱灰などを種々な程度に呈する症候群

誘因：外傷、脳卒中、心筋梗塞 （30%前後で誘因が不明）

症状：第一期　罹患肢の腫脹、疼痛、熱感、発汗過多

第二期 （3 ～ 6ヶ月）皮膚萎縮、冷感

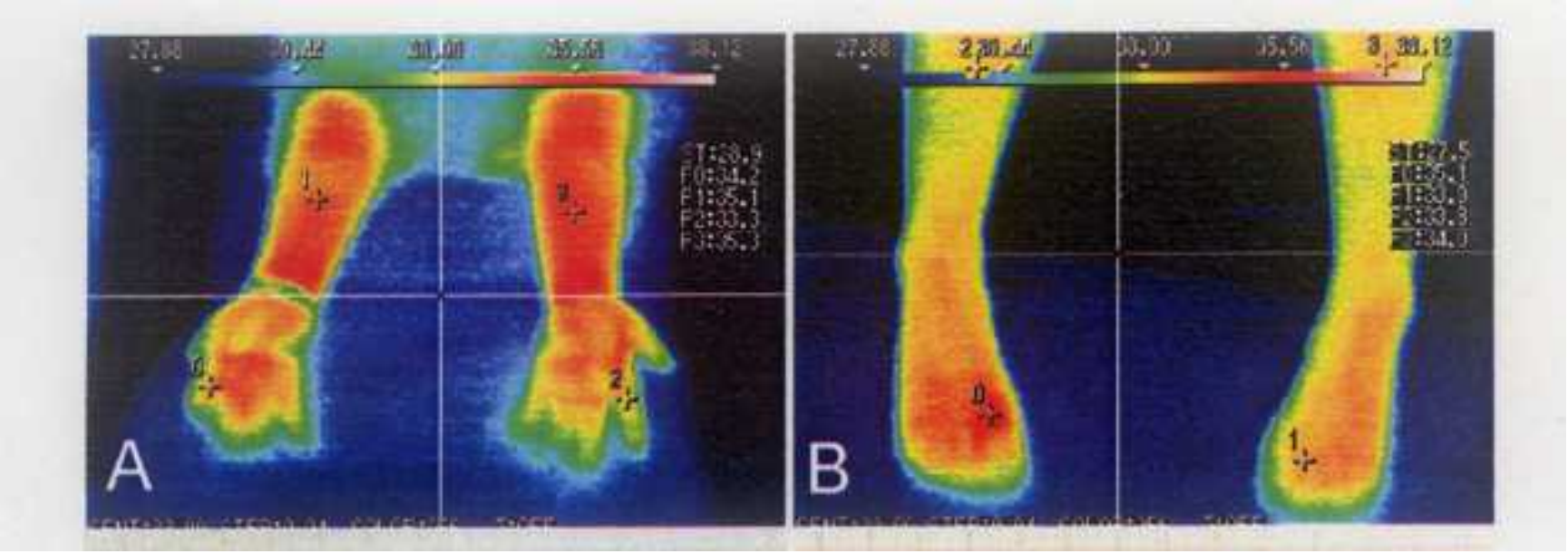
第三期 （ 6ヶ月以降）皮膚萎縮、関節拘縮

治療：理学療法、星状神経節ブロック

副腎ステロイド薬の大量療法

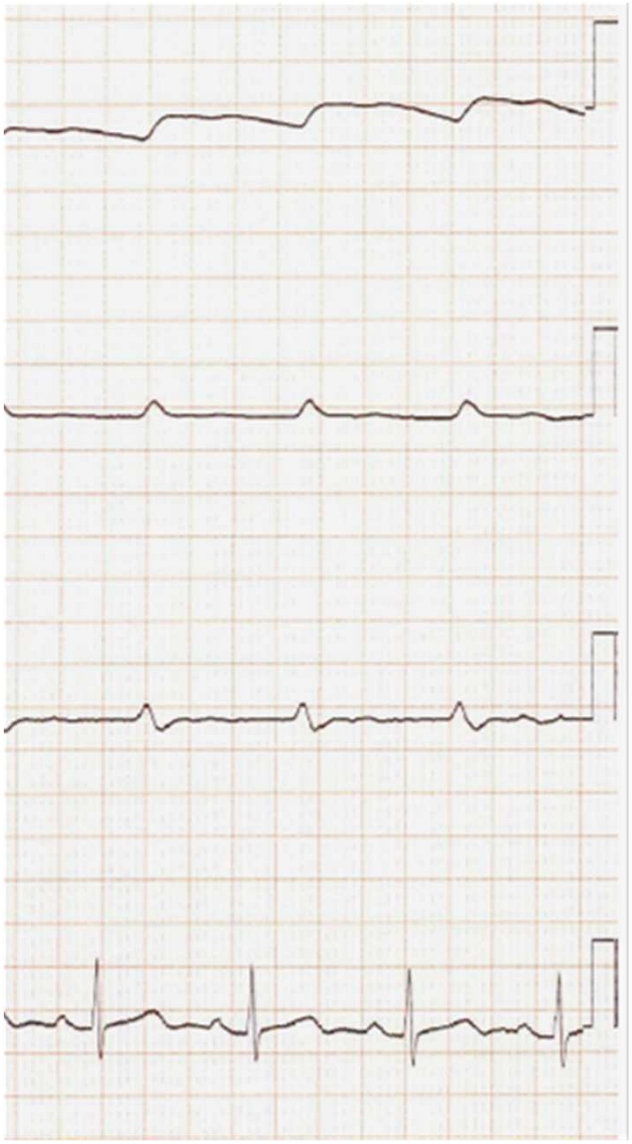
15歳　女性

13歳時にワクチン接種
約1年前より頭痛、めまい、手足の痛みと
振えのため歩行困難、不登校となる

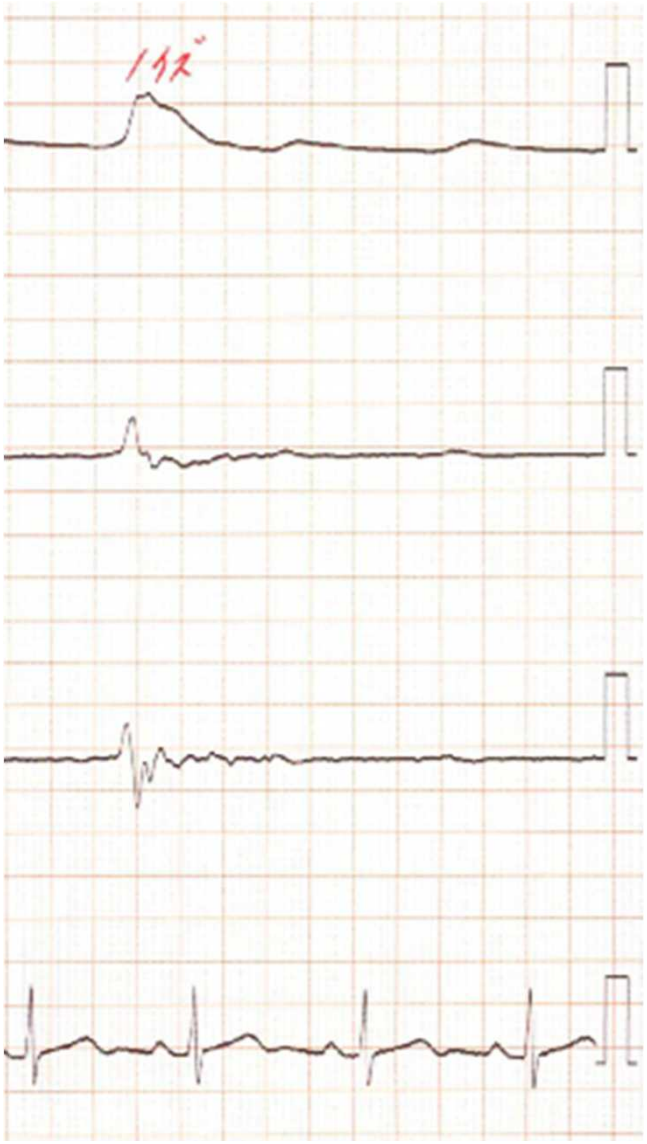


指尖容積脈波

皮膚温
28.4℃



手の第2指

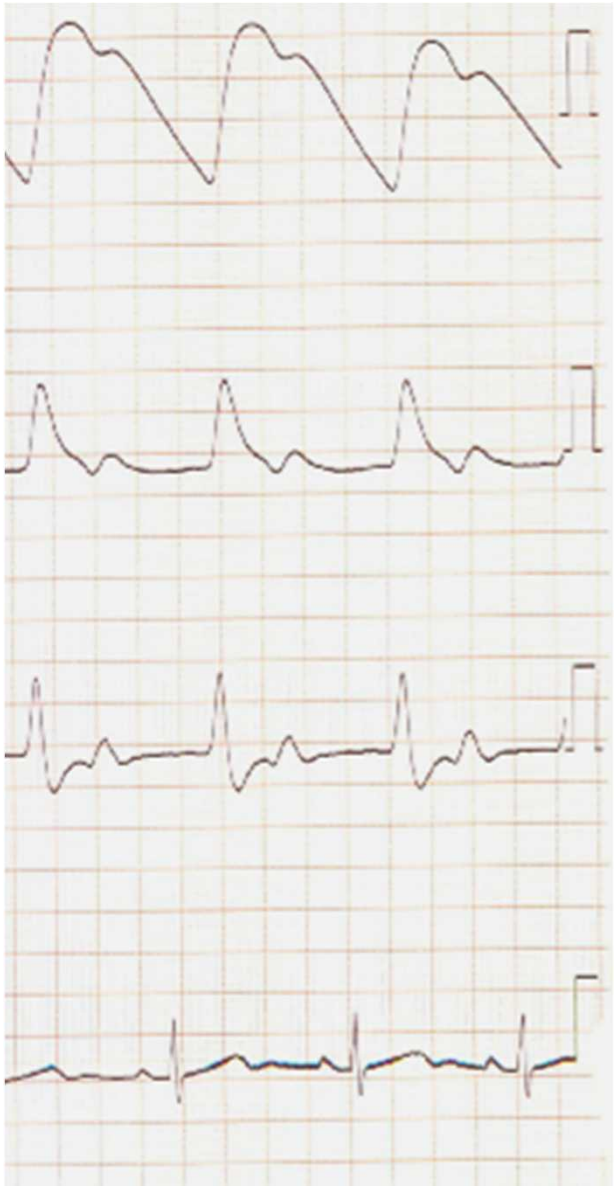


皮膚温
22.2℃

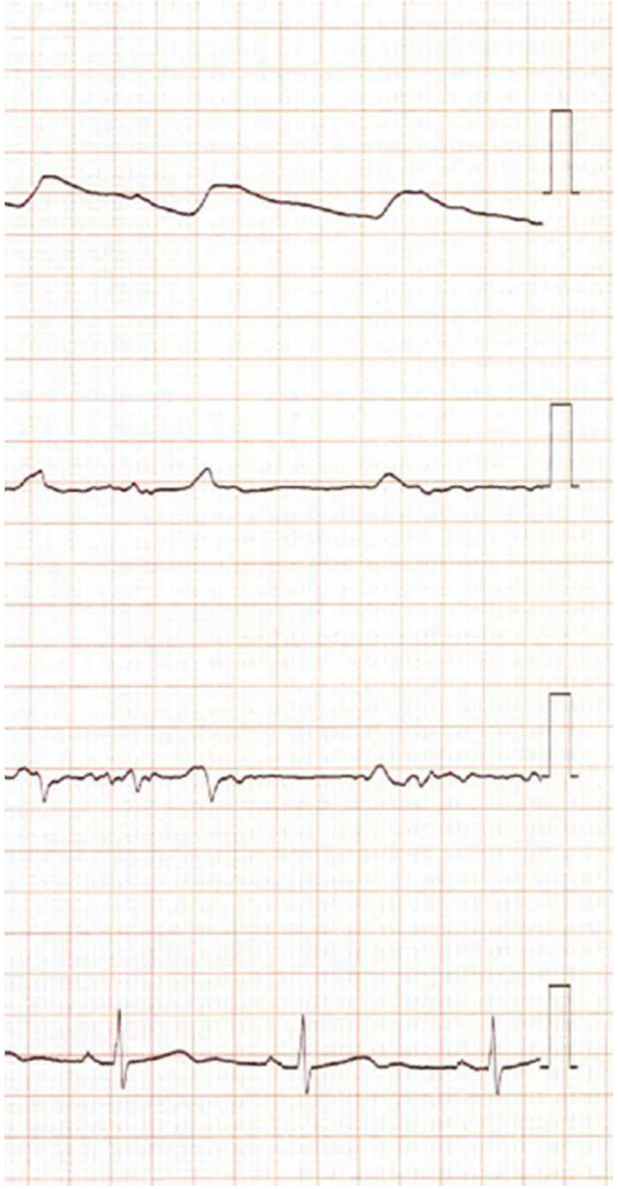
足拇指

指尖容積脈波（PGE1点滴後）

皮膚温
31.8℃



手の第2指



皮膚温
29.5℃

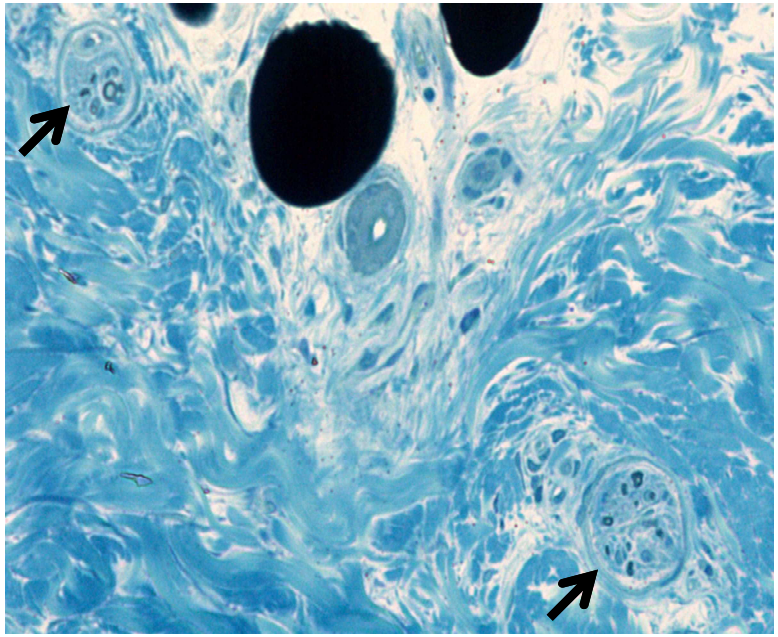
足拇指

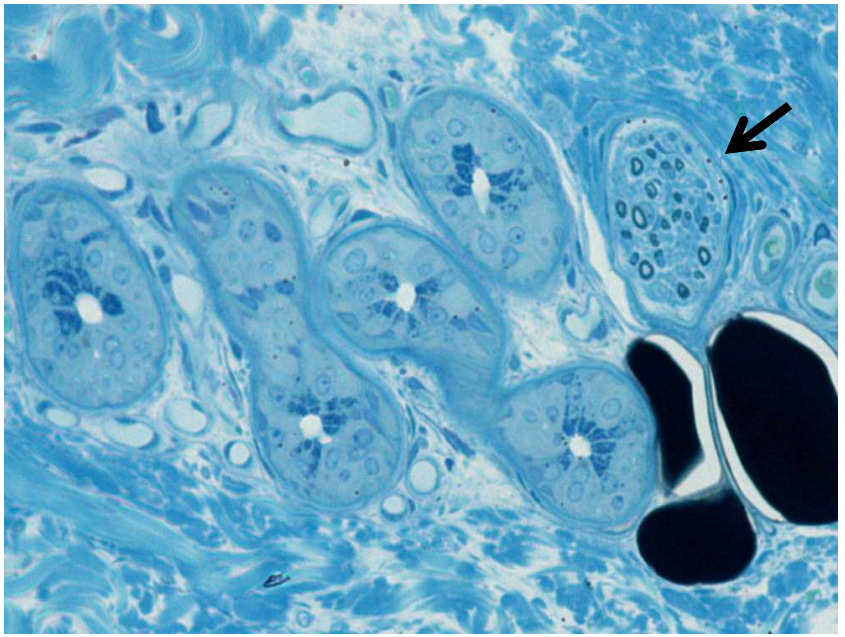
疼痛がある四肢の皮内神経の変化
（電子顕微鏡による観察）

症例1

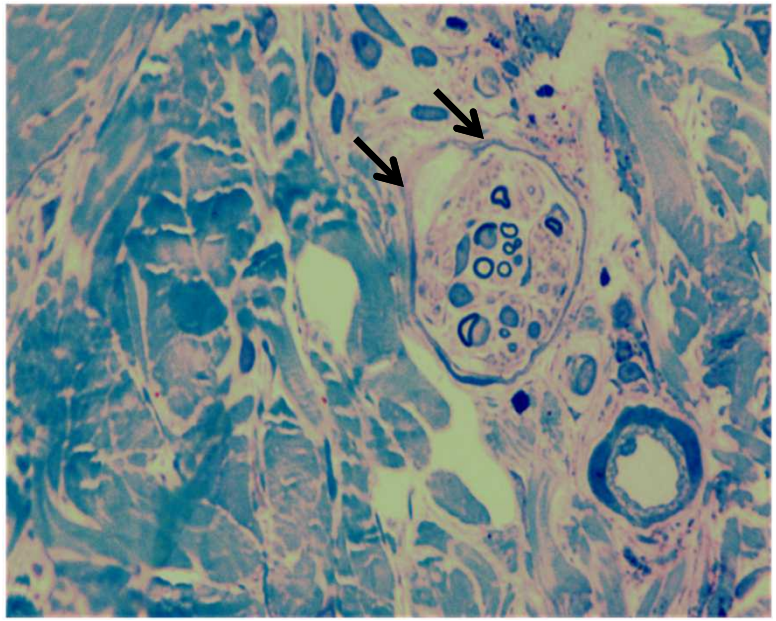
症例2

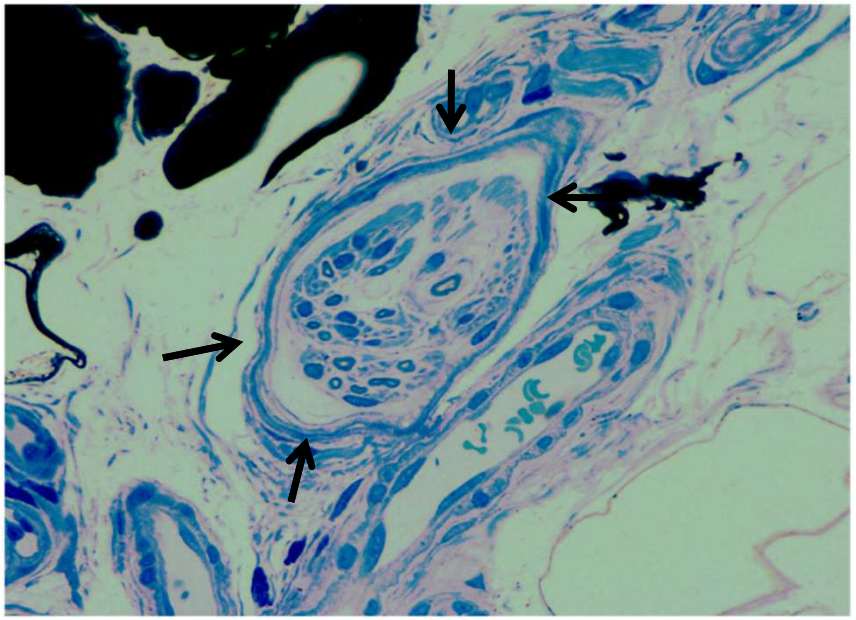
第二手指

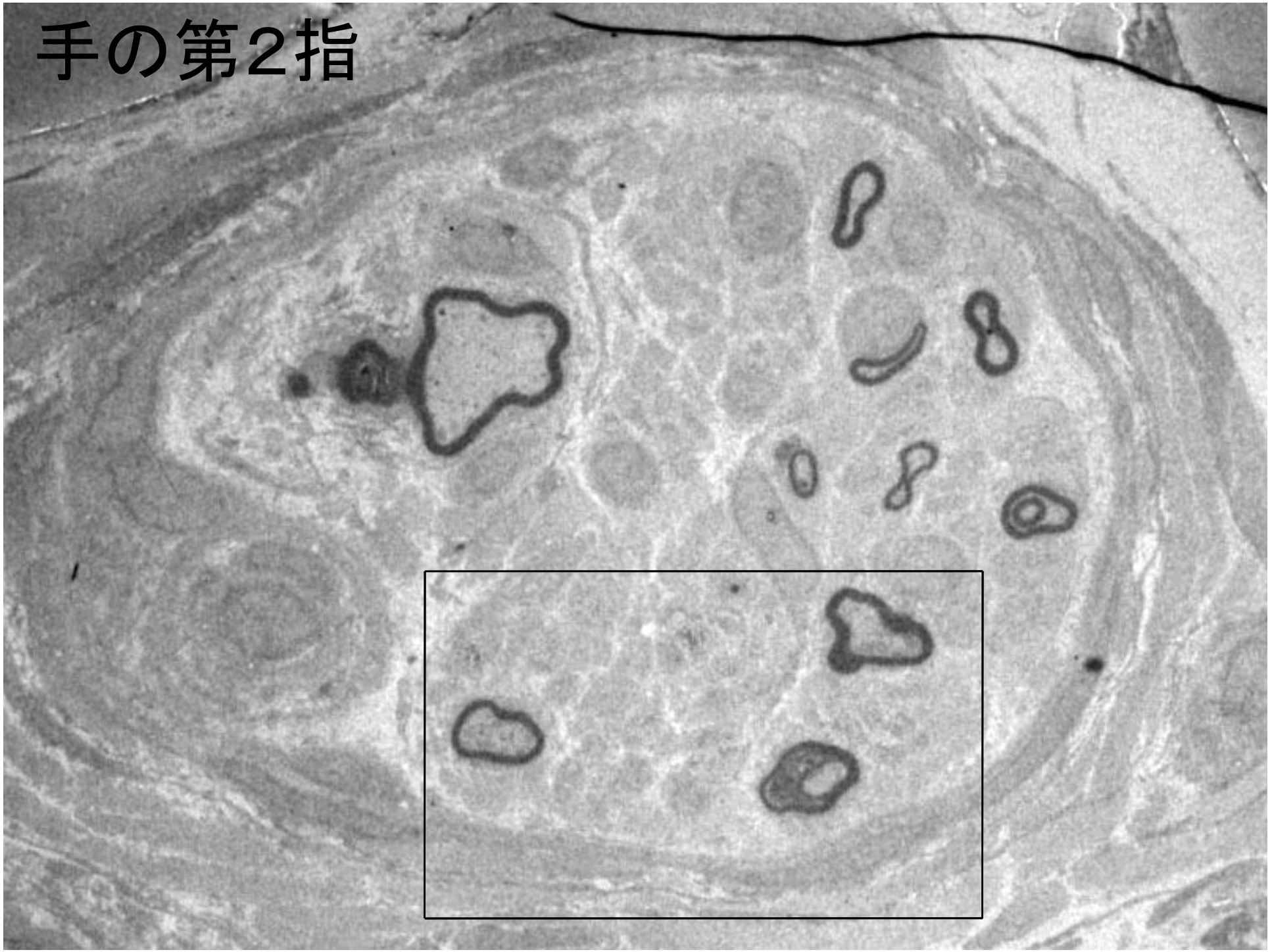


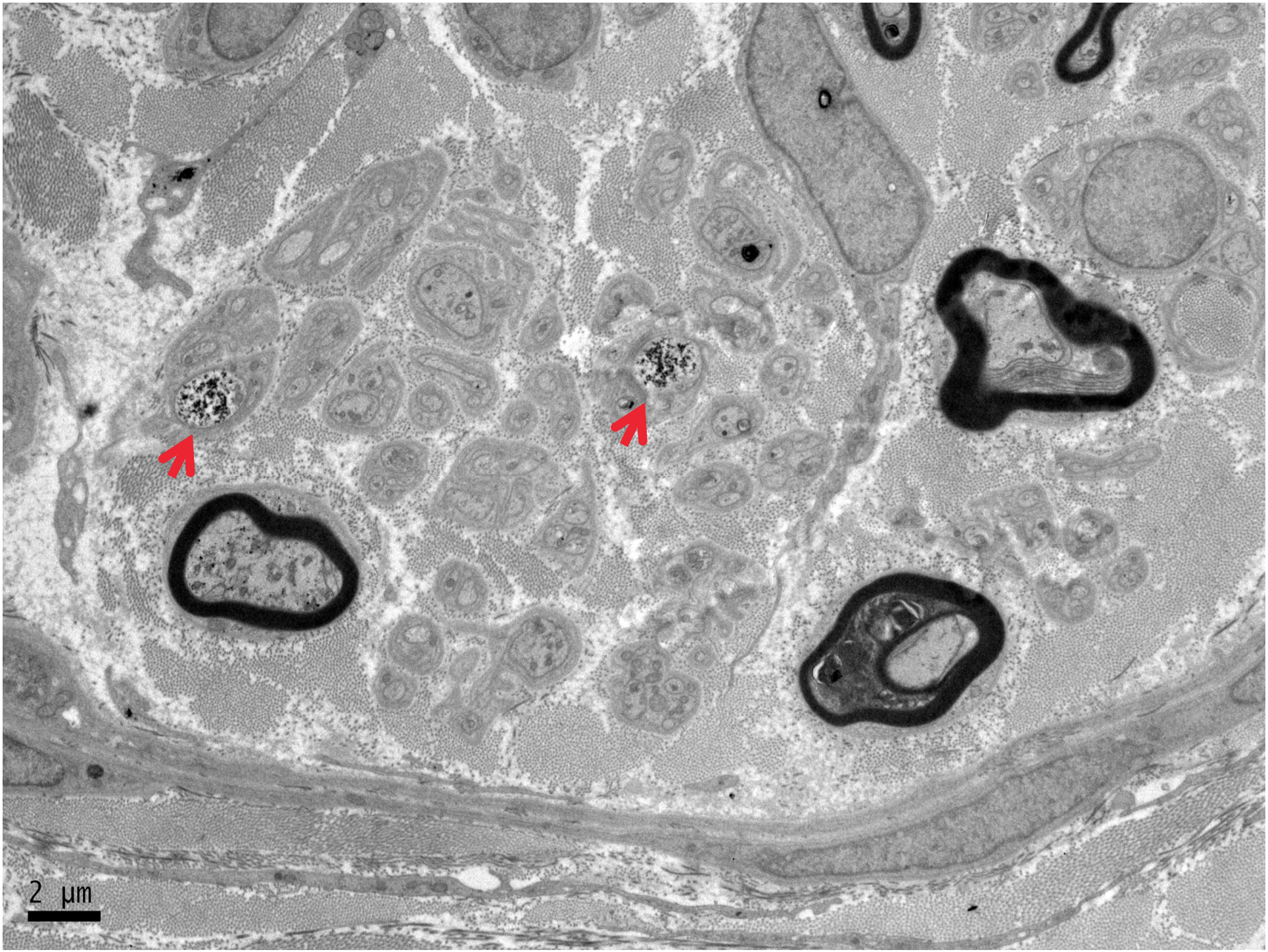


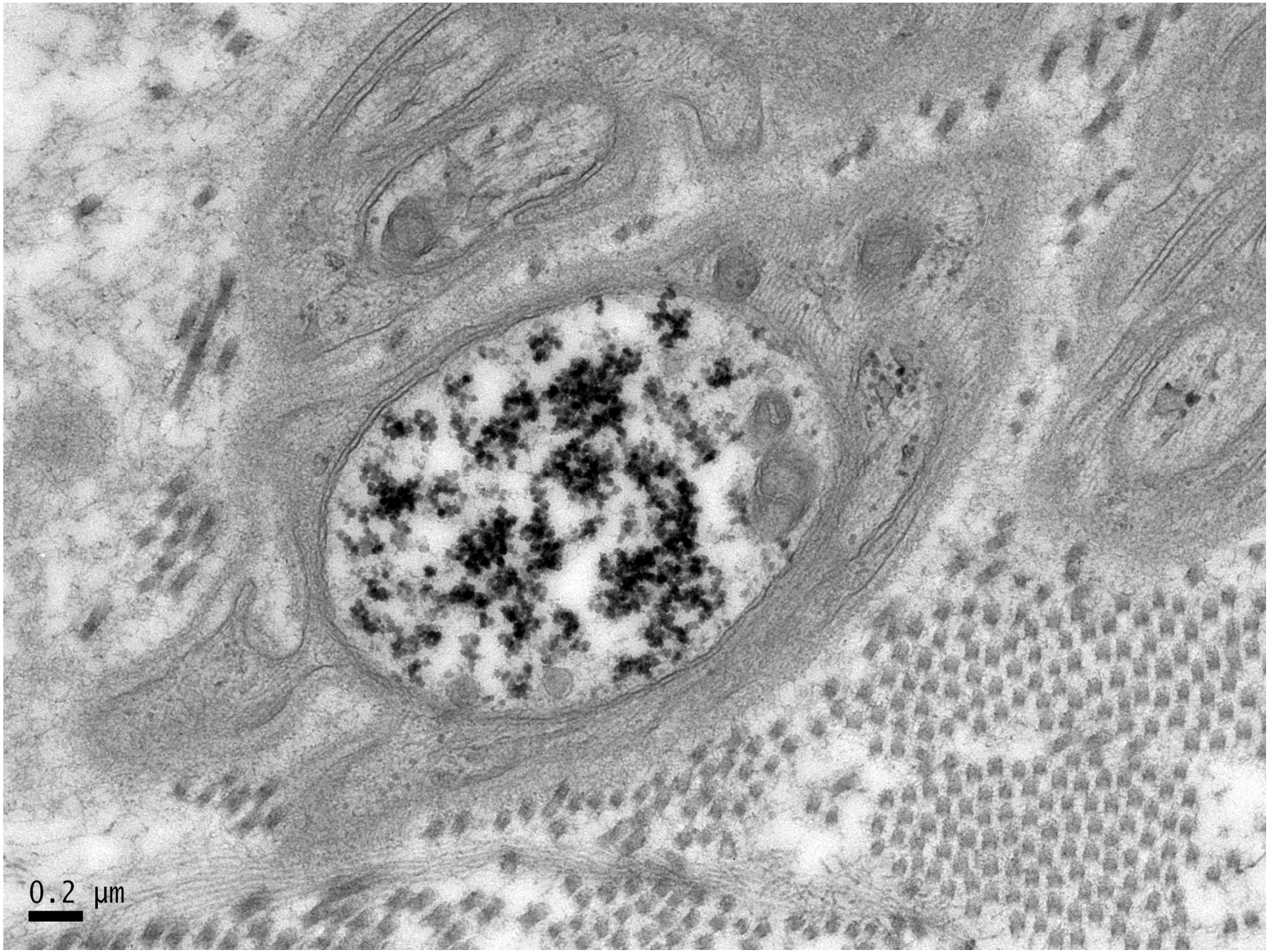
第一足趾

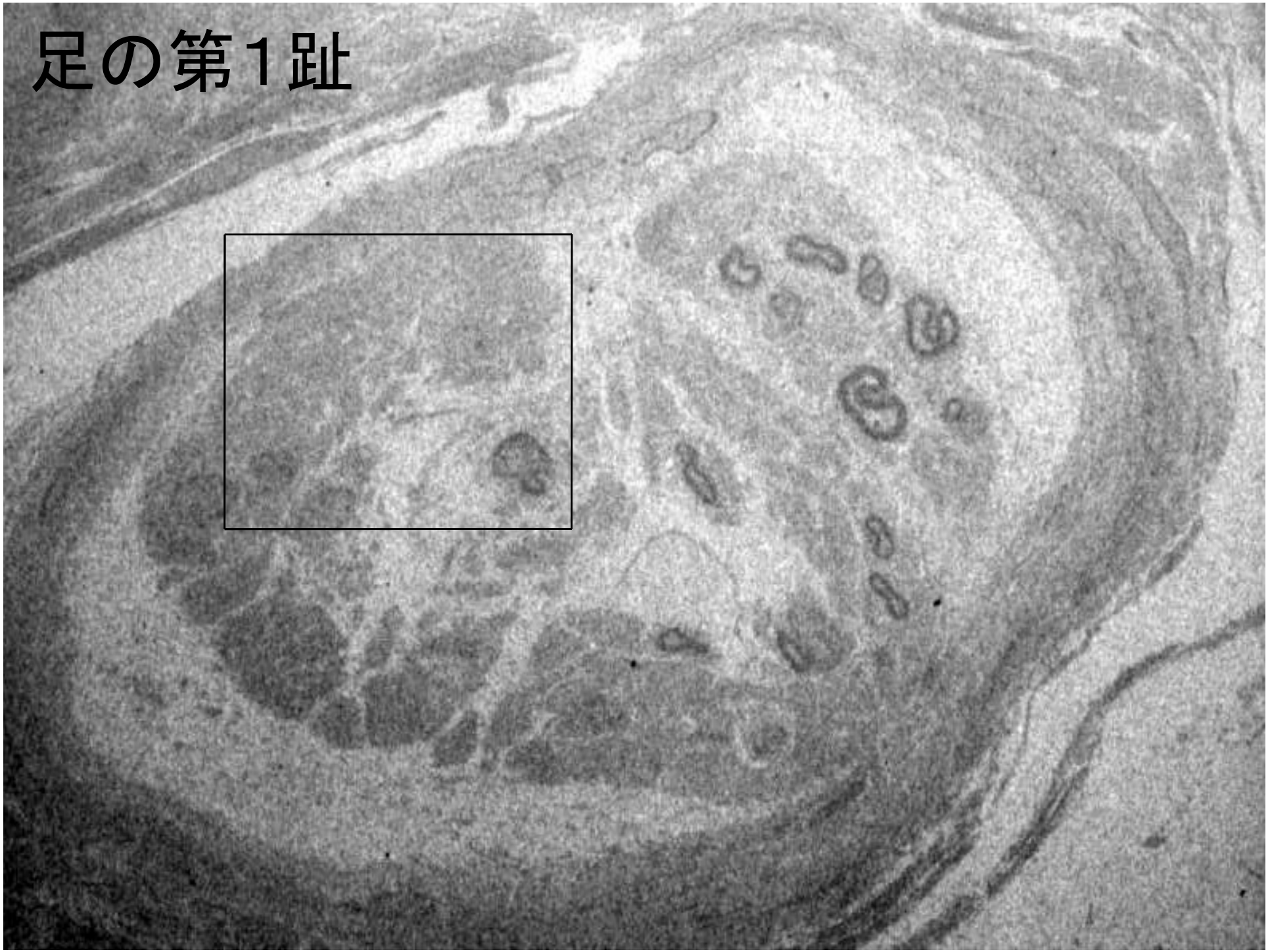


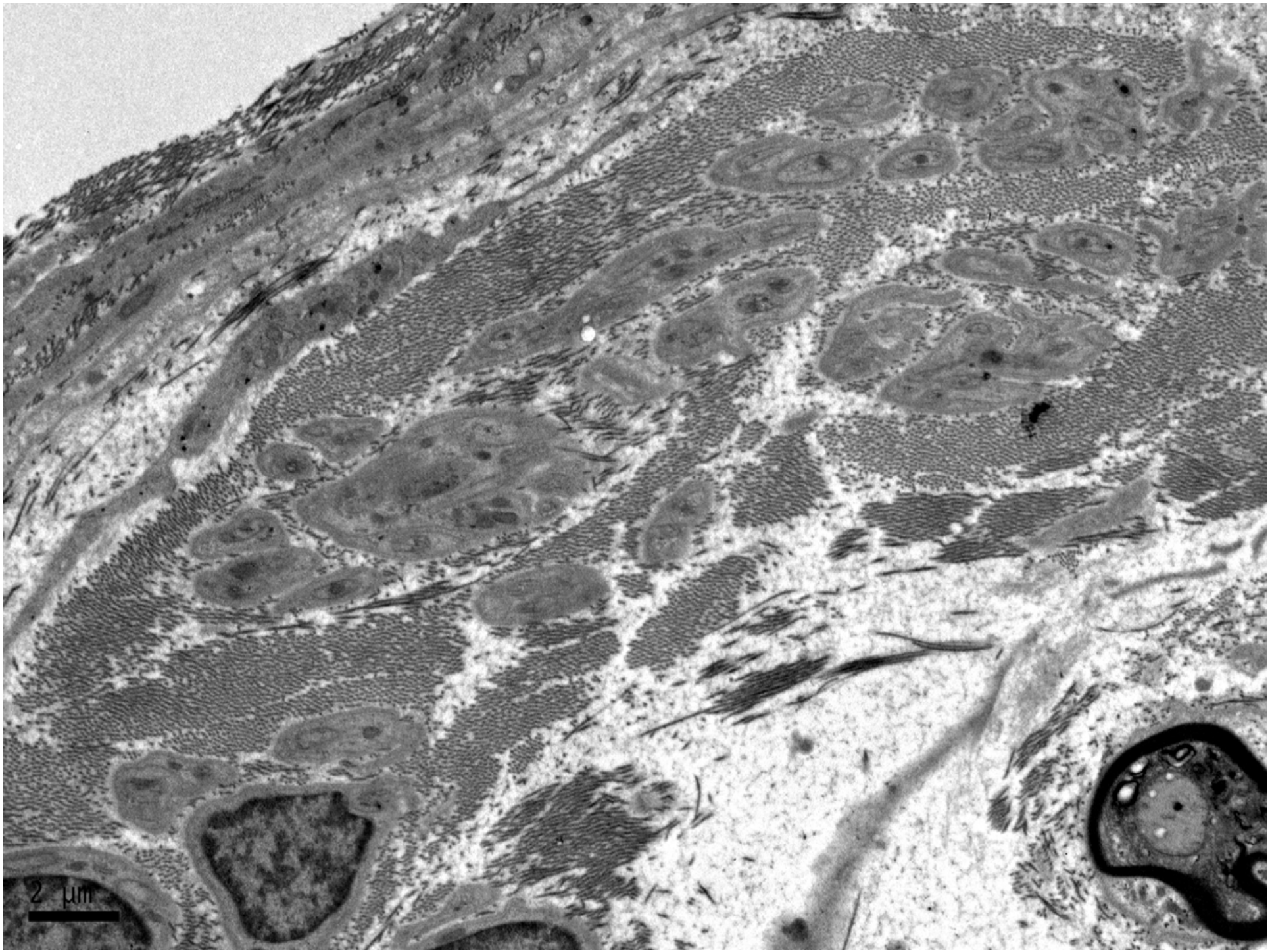



手の第2指


2 µm


0.2 µm


足の第1趾


2 µm

自律神経障害の検索

皮膚温測定、指尖容積脈波の記録
（皮膚の血管運動反射の病態を検索）

【皮膚温・指尖容積脈波の28例のまとめ】

症例番号	皮膚温(℃)		指尖容積脈波	
	示指	第1足趾	示指	第1足趾
2	30.8	**28.8**	normal	↓
3	**27.5**	**28.5**	↓	↓
5	30.6	**28.4**	↓	↓
8	**27.2**	**24.7**	↓	↓
10	32.8	35.8	normal	normal
11	30.8	**27.6**	normal	normal
13	**27.3**	**23.9**	↓	↓
14	**28.4**	**22.2**	↓	↓
16	31.0	**28.8**	normal	normal
17	33.6	**23.8**	normal	normal
18	33.2	**24.1**	↓	↓
19	31.1	**21.8**	normal	↓
21	30.9	**28.0**	n.e.	n.e.
22	33.1	33.5	normal	normal
23	32.4	**29.3**	normal	↓
24	31.4	31.2	normal	↓
25	**28.7**	**26.8**	↓	↓
26	**26.0**	31.6	normal	↓
27	**23.9**	**21.5**	↓	↓
28	31.5	**27.8**	normal	↓
29	30.0	**24.4**	↓	↓
31	33.9	**25.7**	normal	normal
32	34.2	31.7	normal	normal
33	28.6	**24.5**	normal	normal
34	33.1	**24.7**	↓	↓
36	31.2	32.0	↓	↓
37	28.5	**23.0**	normal	↓
40	29.5	**24.5**	↓	↓

平均　30.4±2.6　27.1±2.7　12例　18例　で低下

OD:起立性調節障害 (OH, POTSを含む),
CRPS-Ⅰ:複合性局所疼痛症候群と診断した29人の詳細

年齢	ワクチンの種類	頭痛	四肢の疼痛	筋力低下	四肢の振え	歩行障害	皮膚温低下（下肢）	Hyperpathy	発汗過多	CRPS - Ⅰ 本邦	CRPS - Ⅰ 国際疼痛学会	OD	OH	POTS
13	G	+	+	−	−	−	n.e.	−	−	−	−	+	+	−
13	C	+	+	+	+	+	−	−	−	−	+	+	−	+
13	C	+	+	+	+ *	+	−	−	−	−	+	+	+	−
13	G	+	+	+	+ *	+	−	+	−	−	+	+	−	−
14	G	+	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+	−	−
15	C	+	−	+	−	+	n.e.	−	−	−	−	+	−	−
15	G	+	+	+	−	+	+	+	−	−	+	+	−	−
15	C	+	+	+	+ *	+	+	−	−	−	+	+	+	−
15	C	−	−	+	+	−	−	−	−	−	+	−	−	−
15	C	+	+	−	+	−	+	−	+	+	+	+	+	−
15	C	−	+	−	+	−	+	−	−	−	+	+	−	+
15	C	+	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	−	+
16	C	−	+	−	−	+	n.e.	−	−	−	+	−	−	−
16	C	+	+	+	−	+	−	+	−	−	+	−	−	−
16	C	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−	+	−	+
16	C	−	+	+	+	+	−	−	−	−	+	−	−	−
16	C	−	+	−	+	−	−	+	−	−	+	+	+	−
16	C	−	+	+	−	+	−	+	−	−	+	−	−	−
16	C	−	−	−	−	−	+	−	+	−	−	+	+	−
17	C	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−	−
17	C	+	+	+	+	−	+	+	−	−	+	+	−	−
17	G	+	−	−	+	−	−	−	+	−	−	+	−	−
18	C	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−	+	+	−
18	C	+	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+	−	−
18	C	+	−	+	−	+	−	+	−	−	+	+	−	−
18	C	+	−	−	−	−	+	−	−	−	−	+	−	−
18	G	+	+	−	+	−	n.e.	+	+	+	+	+	+	−
19	C	+	−	+	−	+	n.e.	−	−	−	−	+	−	−
19	C	+	+	+	−	+	+	+	+	+	+	+	−	−
		19	17	16	12	14	11	10	6	**4**	**18**	**24**	**8**	**4**

CRPSの診断基準

I.日本版

A: 以下の2項目以上を含む病歴

1. 皮膚、爪、毛髪の異栄養性変化
2. 関節の運動制限
3. 持続性の激しい疼痛/痛覚過敏
4. 発汗異常
5. 浮腫

II.国際疼痛学会版

B: 以下の4項目中の3項目で1症状がある

1. 痛覚過敏/アロディニア
2. 皮膚温、皮膚の色の異常または左右差
3. 発汗異常、浮腫、発汗の左右差
4. 運動麻痺、振戦、ジストニア、皮膚、爪、毛髪の異栄養性変化

51人の診断

CRPS- Ⅰ	5人
CRPS- Ⅰ +OH	5人
CRPS- Ⅰ +OD	5人
CRPS- Ⅰ +POTS	3人
OH	9人
OD	7人
POTS	1人
Others	16人
合計	51人

【現在までの考察】

1) **HPVワクチン接種後の女性の呈する頭痛・倦怠感は起立性調節障害としての症状，四肢の難治性疼痛の症状はCRPS-Ⅰの症状として自律神経障害で説明可能と思われた.**

2) **起立試験をはじめとする自律神経の検査の結果，皮内神経の異常所見から，末梢性の交感神経障害が存在するのではないかと推察した.**

3) **症状発現への心理的影響**：適切な診断・治療が長期間なされず、不安が残る．受験、高校生活のストレスなど生活状況の大きな変化が加わり、四肢の疼痛が引き金となってパニック障害が起る可能性がある.

INTERNAL MEDICINE

□ ORIGINAL ARTICLE □

Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine

Tomomi Kinoshita[1], Ryu-ta Abe[1], Akiyo Hineno[1], Kazuhiro Tsunekawa[2], Shunya Nakane[3] and Shu-ichi Ikeda[1]

Abstract

Objective To investigate the causes of neurological manifestations in girls immunized with the human papillomavirus (HPV) vaccine.

Methods During the past nine months, 44 girls visited us complaining of several symptoms after HPV vaccination. Four patients with other proven disorders were excluded, and the remaining forty subjects were enrolled in this study.

Results The age at initial vaccination ranged from 11 to 17 years, and the average incubation period after the first dose of the vaccine was 5.47±5.00 months. Frequent manifestations included headaches, general fatigue, coldness of the legs, limb pain and weakness. The skin temperature examined in 28 girls with limb symptoms exhibited a slight decrease in the fingers (30.4±2.6℃) and a moderate decrease in the toes (27.1± 3.7℃). Digital plethysmograms revealed a reduced height of the waves, especially in the toes. The limb symptoms of four girls were compatible with the Japanese clinical diagnostic criteria for complex regional pain syndrome (CRPS), while those in the other 14 girls were consistent with foreign diagnostic criteria for CRPS. The Schellong test identified eight patients with orthostatic hypotension and four patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. The girls with orthostatic intolerance and CRPS commonly experienced transient violent tremors and persistent asthenia. Electron-microscopic examinations of the intradermal nerves showed an abnormal pathology in the unmyelinated fibers in two of the three girls examined.

Conclusion The symptoms observed in this study can be explained by abnormal peripheral sympathetic responses. The most common previous diagnosis in the studied girls was psychosomatic disease. The social problems of the study participants remained unresolved in that the severely disabled girls stopped going to school.

Intern Med 53: 2185-2200, 2014
DOI:10.2169/internalmedicine.53.3133

【症状の経過】

① 頭痛･手足の疼痛の症状はその後どうか？

31例（89%）は改善

② 学校には登校できているか？

→ 調査開始前は 28/35例（63%）で不登校

8 例（23%）は不登校のまま

記憶障害、計算が出来ない、過眠等
の症状が改善していない。

末梢性の自律神経障害では説明出来ない
学習障害の訴え：42%

「授業の内容を記憶できない」
「計算が遅くなった」
「同時に二つ以上の課題を命じられると頭が混乱する」
「課題を遂行するのに時間がかかる」
「教科書を読んでいても、長い文章が理解できない」
「自宅で学習していても勉強に集中できない」
「子供がバカになった」

眼症状　：40%

「眩しい、視野が暗い、一眼が見えない」

睡眠障害　：15%

「朝起きることが出来ない、起こそうとしても昼過ぎまで起きない」

遷延性高次脳機能障害

Delayed appearance of brain cognitive dysfunction

1. 四肢の症状が軽快した後に脳症状が出現.

2. 四肢の症状を欠き、ワクチン接種後２年前後に突然、脳症状で発症.

高次脳機能検査と脳SPECT、FDG-PETとの対比

対象：9例、年齢：16.71 ± 6.5

脳SPECT画像の異常：5例

1. 頭頂後頭葉楔部の血流低下：3例
2. その他 ： 2例

大脳高次機能検査の要約（9例）

WAIS-III (IQ)

言語性	動作性	全検査	言語理解	知覚統合	作動記憶	処理速度
93.14	92.57	92.00	96.57	98.71	87.28	76.71
±	±	±	±	±	±	±
16.31	17.01	16.54	14.04	15.71	12.92	22.16

TMT

	A	B
	88.61 ± 18.79	111.89 ± 39.33
20歳代の平均	66.9	83.9

睡眠障害の例

15歳　中学生3年生

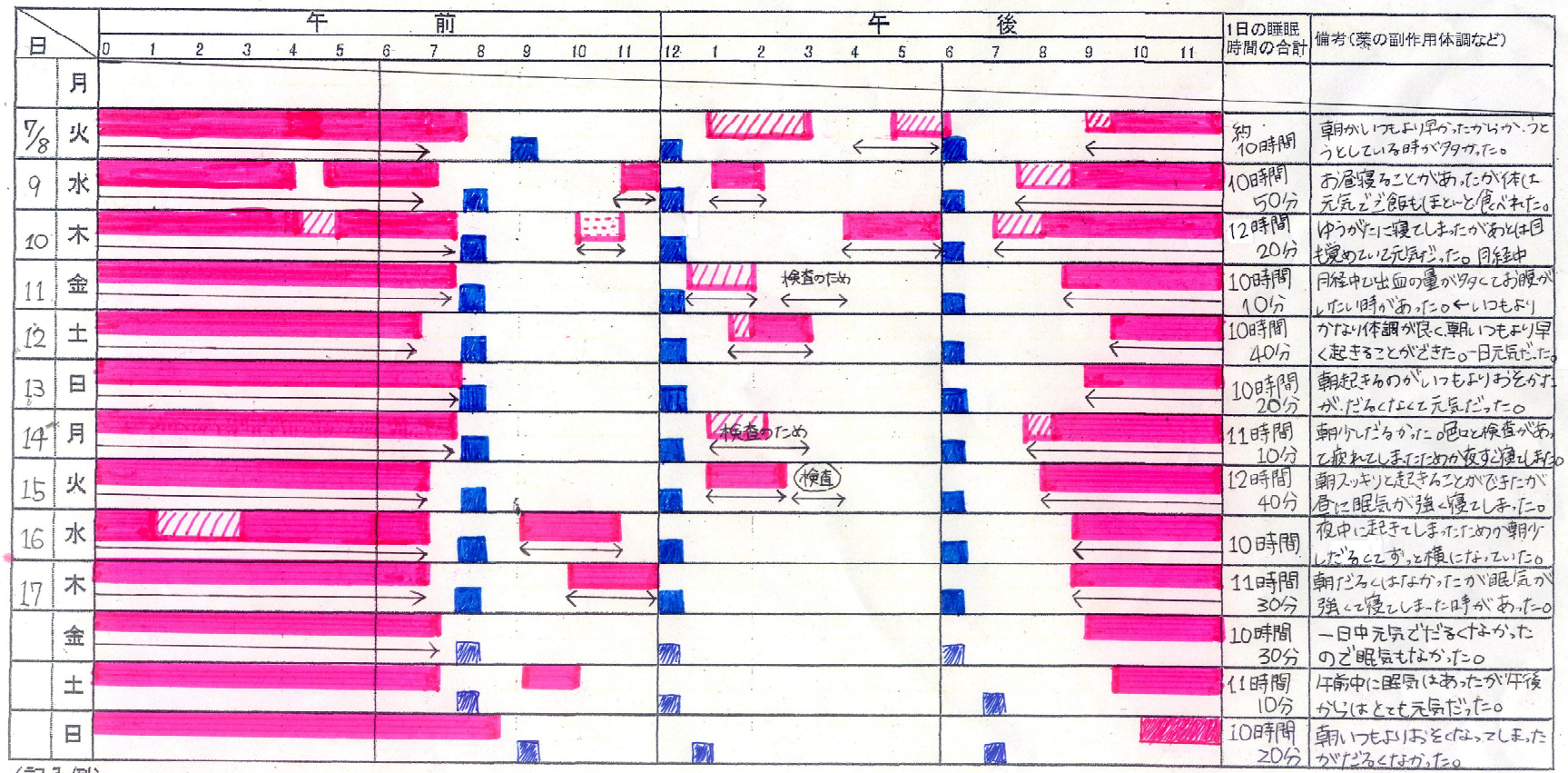
2012年
　5月(13歳):子宮頸がんワクチン(ガーダシル®)初回接種。
夏頃: 全身倦怠感・起床困難が出現し，学校の遅刻が増えた.

2013年:
起床困難が毎日になり，学校へ行けない状態が続いた.
同時期から立ちくらみなどの症状が出現し，小児科を受診し，
起立性調節障害を指摘され，内服を何種類か試みた.
症状は軽快せず，内服は中止したが，その後，半年ぐらいで
立ちくらみの症状は軽快した.
過度の眠気は軽快せず，夕方まで寝ていることが増えていった.

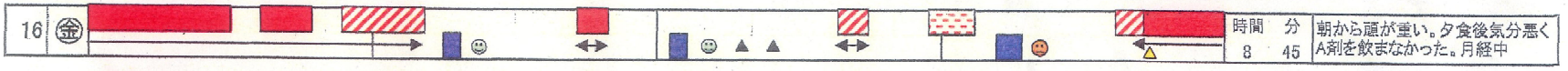
2014年：
7月子宮頚がんワクチン接種後の副反応が疑われ，当院へ入院.
起立試験の結果は**起立性低血圧**.

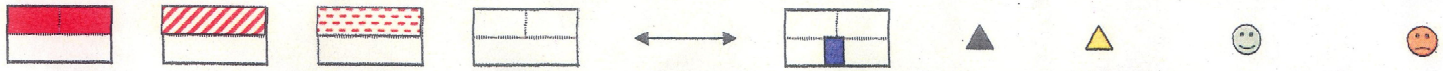
睡　眠　表

年　　月　　（休日または仕事・学校を休んだ日は曜日を ○で囲む）　　氏名 [redacted]



（記入例）





ぐっすり眠った（赤でぬる）　うとうとしていた（赤の斜線）　ぼんやりしていた（赤の点線）　ハッキリ目がさめていた　寝床にいた、横になっていた　食事の時間（手書きの場合黒でぬる）　脱力発作　金縛り（手書きの場合△で記入）　服薬した（手書きの場合○で記入）　服薬しなかった（手書きの場合 Xで記入）（詳細を備考に記入）

二次性の過眠症の鑑別診断

- 薬物乱用歴：なし
- 睡眠発作、情動脱力発作、睡眠発作なし
- 血液検査：異常なし
- 頭部MRI：異常なし
- 脳波：異常なし

特発性過眠症の疑い

【不登校になってしまう原因の考察】

身体症状としての自律神経障害

頭痛，倦怠感　→　起立性調節障害

四肢の難治性疼痛，振え，運動障害　→　CRPS

＋

高次脳機能障害

学習障害

過眠症

神経伝達物質の不足？

体位性頻脈症候群（POTS）
慢性疲労症候群　など

奇異な不随意運動を呈する例

魚が飛び跳ねるような運動

通常の画像所見で異常が検出されない
奇異な運動麻痺、不随意運動

↓

従来経験が無い神経症候学
未知の異常が隠されている？

↓

現状は、こうした多彩な病態に対して自分を
含めて、医師の理解が追いつかない！

【子宮頸がんワクチン接種後の多様な副反応の病態と治療】

子宮頸がんワクチン接種

接種に伴う疼痛

多彩な症状に対する適切な診断がされない不安・緊張

自律神経障害

起立性調節障害

複合性局所疼痛症群

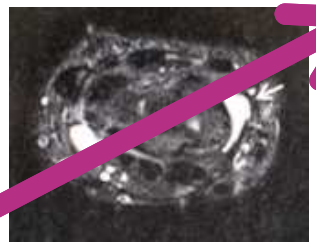
体位性頻脈症候群

起立性低血圧

頭痛、全身倦怠感、立ちくらみ
四肢の疼痛、振え、運動麻痺

β-ブロッカー, ドロキシドパ
アメジニウム（リズミック®）
などの血圧調節剤

関節炎



手関節MRI

関節痛

高次脳機能障害

学習障害、記銘力障害、
過睡眠、意識障害

塩酸ドネペジル
少量ビタミンB12投与
メチルフェニデート
モダフィニル

治療法

1.　薬物療法

（血管拡張薬、昇圧剤、抗認知症薬、他）

2. リハビリテーション

3. 免疫調整療法

ステロイド・パルス

血液浄化療法

免疫グロブリン大量静注(IVIg)

治療時の指標（血液・髄液マーカー）は？

子宮頸がんワクチン接種関連自己免疫脳症の病態と治療

鹿児島大学　神経内科・老年病学

代表　　髙嶋　博

荒田　仁、岡田敬史、髙畑克徳、牧　美充、吉村道由、

東　桂子、松浦英治

鹿児島大学神経内科では、以前から線維筋痛症や心因性と診断された麻痺や疼痛、不随意運動を呈する症例の中に、多くの自己免疫脳症患者が混在していることを認識し、治療を行ってきた。

これらは慢性経過で、び漫性に中枢神経が侵される、橋本脳症がその中心となるが、未知の自己抗体も多い。

これらの自己免疫脳症は通常の神経症候学では、つじつまが合わないことが多く、専門医でも誤って心因性に原因をもとめることも多い。

当科においては、子宮頸がんワクチン関連脳症は、症候学的にも自己免疫脳症としてなんらの矛盾もみとめないものであり、免疫学的な治療例を紹介する。

自己抗体と治療

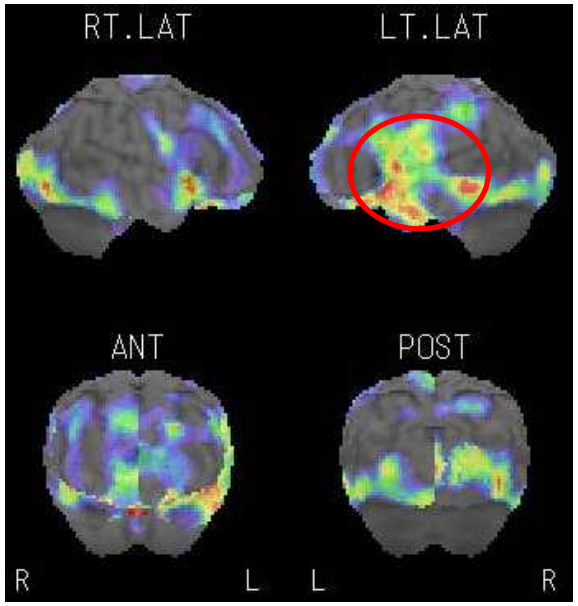
	患者	薬剤の種類	発症までの期間	運動症状	非運動症状	抗ガングリオニックAChR抗体	抗ガングリオシド抗体	治療効果	
								ステロイド	免疫吸着
case1	15歳	サーバリックス	3ヶ月	右上肢運動障害	記憶障害　立ちくらみ	(−)		やや改善	
case2	14歳	ガーダシル	5ヶ月	歩行時のふらつき	記憶障害、退行傾向		IgMGM1(+)	やや改善	
case3	18歳	サーバリックス	1ヶ月		記憶障害、計算力低下 異常感覚	(−)	(−)	効果なし	
case4	19歳	サーバリックス	1ヶ月		てんかん発作	α 3+ β 4+	(−)		効果なし
case5	15歳	ガーダシル	1ヶ月	両下肢脱力 歩行不能	発作性せん妄 記憶障害 発汗低下　尿閉	(−)	IgMGM1(+)、 IgMGalNAc−GD1A(+)	効果なし	効果あり
case6	18歳	サーバリックス	1ヶ月		記憶障害　立ち眩み 眼振　不安発作	(−)	(−)	効果なし	効果なし
case7	14歳	サーバリックス	4ヶ月		両下肢痛	(−)	IgMGM3(+)		効果なし
case8	15歳	サーバリックス	6ヶ月		不随意運動 発汗障害　便秘	(−)	IgMGM1(+)、 IgMGalNAc−GD1A(+)		
case9	17歳	サーバリックス	1ヶ月	右上肢、両下肢 脱力 歩行不能	発作性せん妄 発汗障害	α 3+ β 4+	IgMGM1(+)	効果なし	効果あり
case10	15歳	サーバリックス	2ヶ月		理解力低下　性格変化 退行　てんかん様発作	(−)	IgMGM1(+)	効果なし	やや改善

抗ガングリオニックアセチルコリンレセプター抗体検査　川棚医療センター中根氏による
抗ガングリオシド抗体検査　近畿大学神経内科楠教授による

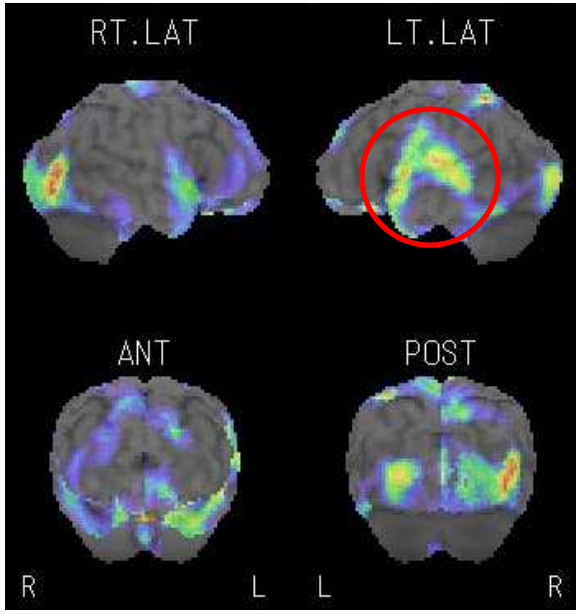
I^{123}-IMP脳血流SPECT〈3D-SSP解析〉

症例2

免疫吸着療法前

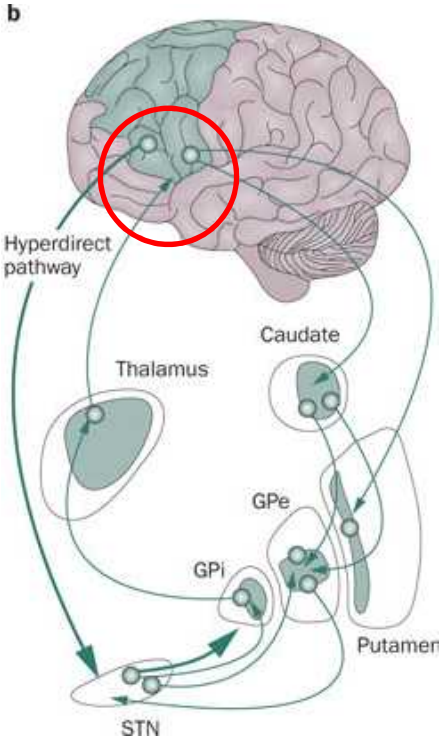


3クール施行後



血流（代謝）低下部位を色で表示

治療後は優位半球側頭葉外側(運動前野）を含む大脳皮質の脳血流は改善している



Nature Reviews Neurology 6, (2010)

運動前野は錐体外路系において、
運動の動き出しに大きな機能を担っている
そのため患者に運動障害おこる

今後の展望

1.診療ガイドラインの作成、関連学会への周知徹底（診療体制の整備）。

2.医療関係者、学校関係者を含む国民への啓蒙活動（ワクチンの必要性とその多様な副反応の可能性）。

3.副反応を呈している患者の長期予後の解析

4.副反応の発生機序を分子レベルから解明.

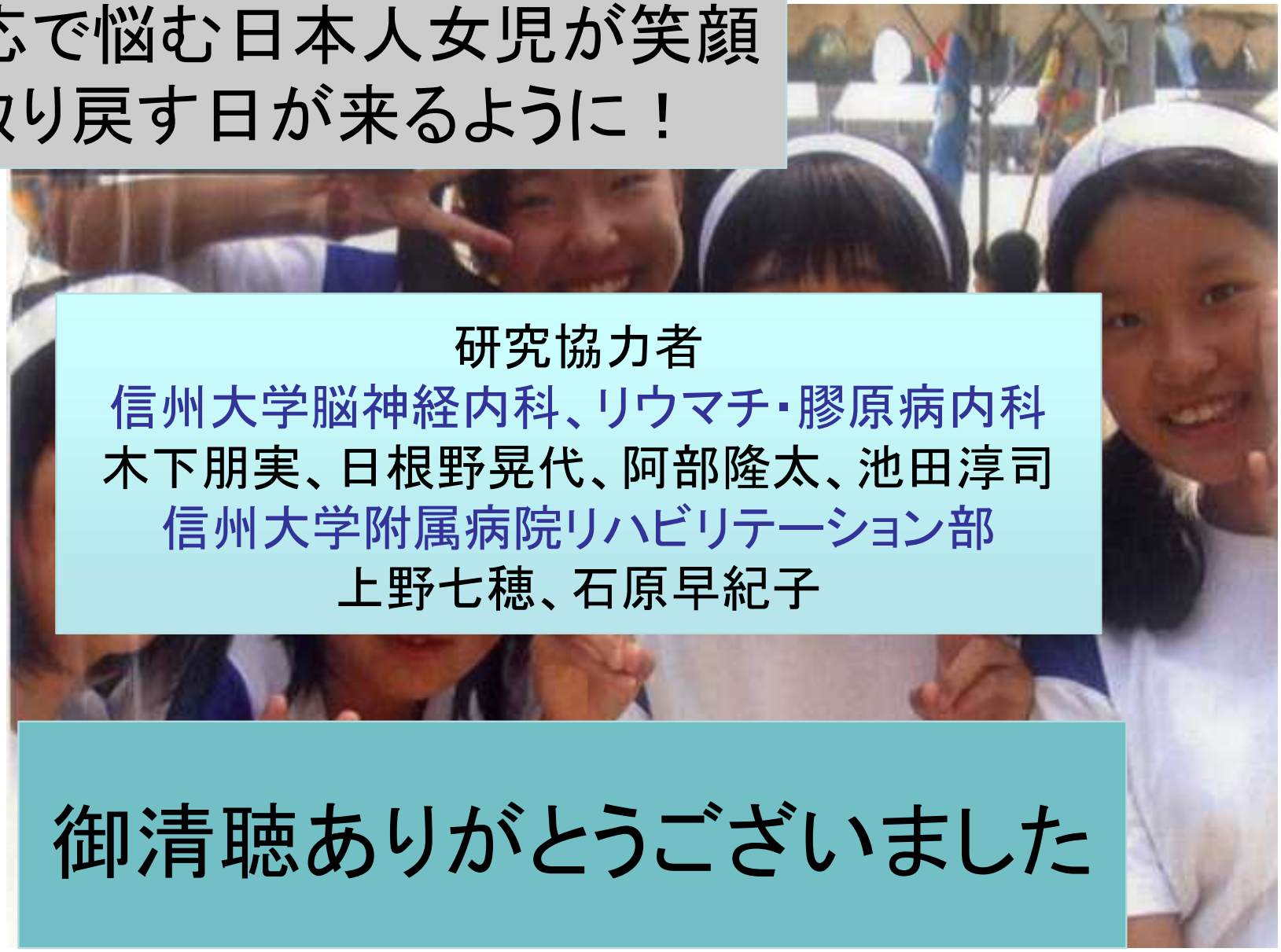
副反応を呈し易い遺伝的素因

↓

HLA, 免疫関連遺伝子

HPVワクチン接種後

副反応で悩む日本人女児が笑顔を取り戻す日が来るように！



研究協力者

信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

木下朋実、日根野晃代、阿部隆太、池田淳司

信州大学附属病院リハビリテーション部

上野七穂、石原早紀子

御清聴ありがとうございました

慢性痛の発症と維持のメカニズム

慢性痛における機能性や器質性の病態

慢性の痛み診療の基盤となる情報の集約とより高度な診療の為の医療システム構築に関する研究班

牛田享宏（愛知医科大学　学際的痛みセンター）

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム
「子宮頸がんワクチンについて考える」 COI開示

氏名　　牛田享宏

演題発表に関連し，開示すべきCOI関係にある企業等はありません

痛みの慢性化を理解するために

- これまで研究チームを受診した症例について
- 器質的異常と機能的異常どう違うのか
- 生物心理社会モデルという考え方の必要性
- 対応した症例の経過

H25年6月　ー　H26年11月

研究班18施設受診症例（204例）

13－46歳　（平均:17.3歳）

サーバリックス	137例
ガーダシル	52例
不明	15例

診察の流れ

他院からの紹介（データも含めて）

身体所見、必要な追加検査を行なう

受診患者の血液等の検査所見

	異常あり	異常なし	施行なし
スクリーニング	3	131	44
CRP	2	95	54
WBC	4	107	46
MMP-3	0	29	100
リウマトイド因子	0	45	62
抗核抗体	2	39	64
血清アミロイドA	1	21	76
抗CCP抗体	1	20	76（人）

	異常あり	異常なし	施行なし
X線所見	5	89	59
MRI	2	90	62
CT	1	34	105
神経伝導検査	1	12	89
サーモグラフィー	0	4	95

血液検査や画像検査で明確な異常所見はみられないケースが大多数である。

疼痛の部位

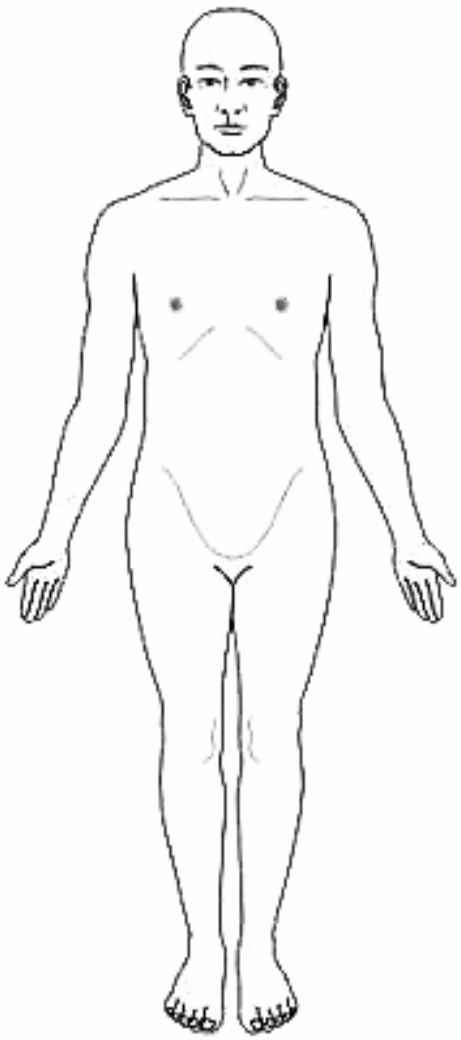
204名　発症年齢　平均　17.3歳

頭痛　92人

肩痛　55人

腰痛　56人

膝痛　68人

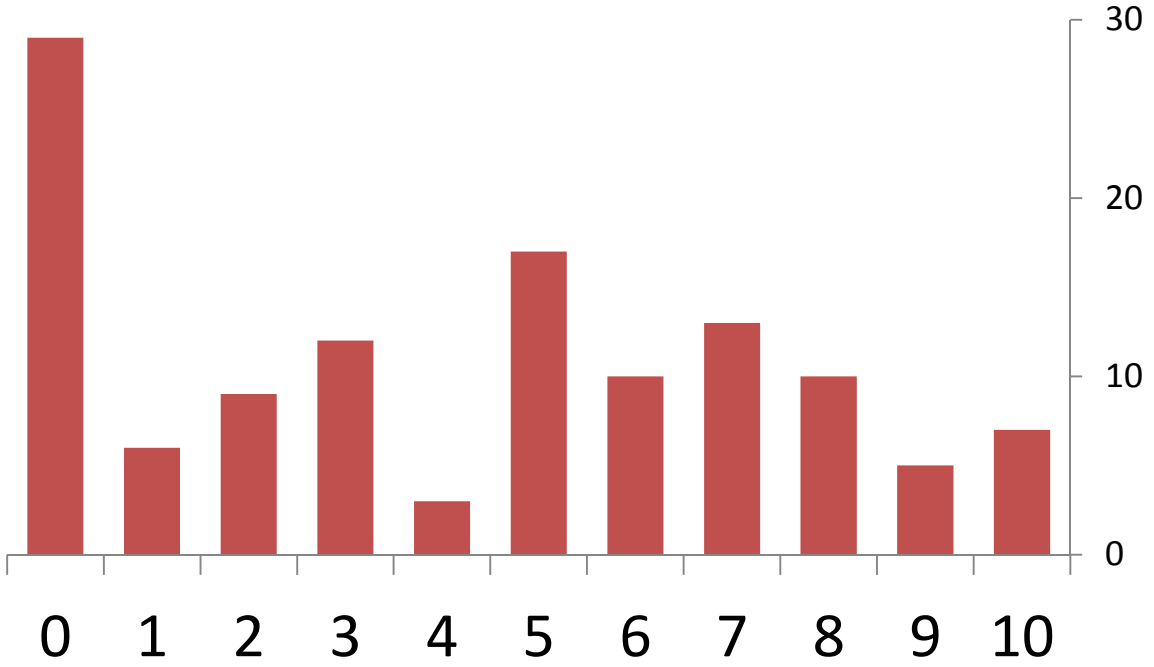


上肢	10
上腕	39
肘	36
前腕	33
手関節	31
手掌	28
手指	40
下肢	7
股関節	30
大腿	31
下腿	44
足関節	32
足部	25
足趾	18
腹痛	34
全身痛	7

注射部位の持続的な痛み　2　人

症　状

痛みの強さ
（NRS）



HAD　（不安：5．8　　うつ：5．4）
PCS　 26．3

Kinesiophobia	16	（7.8%）
強迫性障害	7	（3.4%）
摂食障害	6	（2.9%）

症状

	あり	なし	回答なし
全身倦怠感	119	48	13
睡眠障害	83	83	10
めまい	91	71	16
吐き気・嘔吐	64	96	17

	あり	なし	回答なし
たちくらみ	110	49	14
起立持続時の悪心、卒倒	46	96	38
湯船から上がる時の脳貧血	59	82	39
ちょっとした運動での動悸	69	86	17
朝起き不良で午前中不調	102	53	19

身体所見

		あり	なし
筋力低下		15	90
	MMT 0－2	1	
	MMT 3	3	
	MMT 4	8	

	あり	なし
感覚鈍麻	4	76
触ったときの異常感覚	12	138
Allodynia	8	140

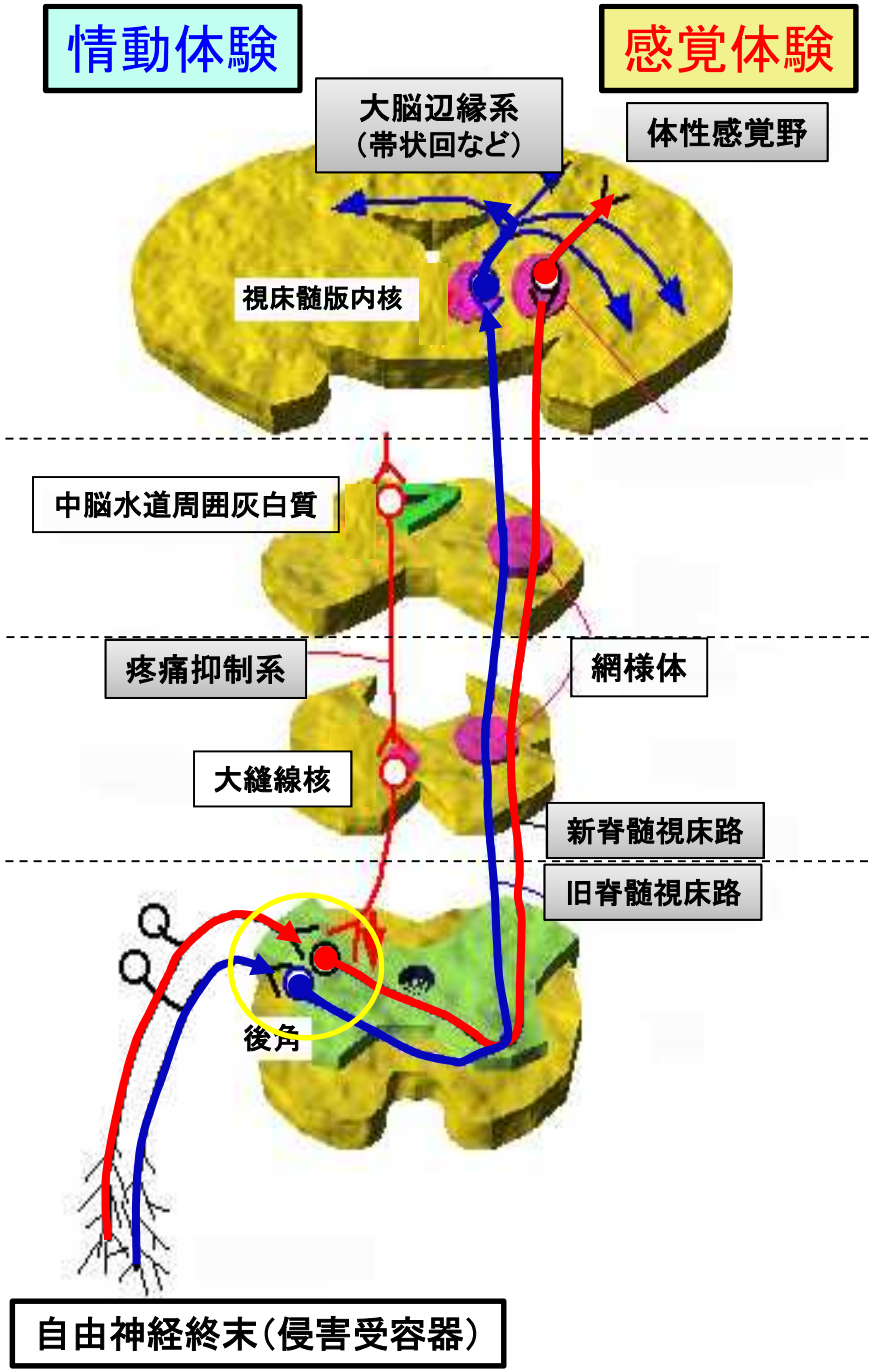
四肢腱反射	亢進	正常
	2	122

	あり	なし
発熱	29	125
関節腫張	6	139

器質的な異常を示唆する所見は乏しい

心理社会環境

不登校・欠席	あり 100	なし 60		
友人との関係	大いに問題あり 4	やや問題あり 17	問題なし 113	
学校は楽しいか	楽しい 102	楽しくない 18	どちらでもない 14	
クラブ活動	行っている 50	行っていない 100	回答なし 37	
これまで病気以外で学校を休んだ事があるか	頻繁にある 3	ときどきある 9	ごくたまにある 22	一度も無い 51
体育の授業	受けられている 74	休んでいる 75		
過干渉	あり 12	なし 49	回答なし 96	
過保護	14	47	95	



痛みとは
組織の実質的あるいは、潜在的な
障害に結びつくか、このような障害を
あらわす言葉を使って述べられる

である 不快な感覚、情動体験

常に主観的な問題である

腰椎椎間板ヘルニア術後
男性　6X歳

施設1にて手術したらすぐゴルフでも何

痛みへのこだわり、
破局化＋

（腰下肢痛残存）

施設2にて
4年前　薬が効かず症状が残存して
いるのは“神経に傷が付いて
いるから“と説明を受ける

以降自分は神経が傷ついているから痛い、どうにかならないかと訴える
腰の手術したら何か普通は残る
しびれは残存するのは普通と説明するが**どうしても納得できない**

胸髄損傷後（自損）
男性　2X

国体の体操選手であったが、飛び込み

痛みはあるが
患者でない

抗うつ薬、抗てんかん薬無効
自殺企図も

車椅子バスケットボールのチームに誘われる→リーダーに

社会復帰
痛みはあるけど困らない

慢性痛とは

治療に要すると期待される時間の枠組みを超えて持続する痛み

急性痛

改善

何らかの原因で慢性化

器質的要因

心理社会的要因

骨の変形
関節障害
姿勢異常
神経の障害
など
遺伝的要因

機能的変化を引き起こす

学校　友人　家庭　職場（仕事内容、上司）

目に見えないストレスも要注意

機能的異常

様々な要因（例：ストレスなど）によって身体機能に変調をきたす

- 人前で話をしようとすると→手に汗をかく、動悸、血圧変化
- 職場や学校へのストレス→腹痛（過敏性腸症候群）、肩こり

不整脈

年齢、性別、それまでの経験、環境要因などで変わる

有症状化しやすい人、しにくい人

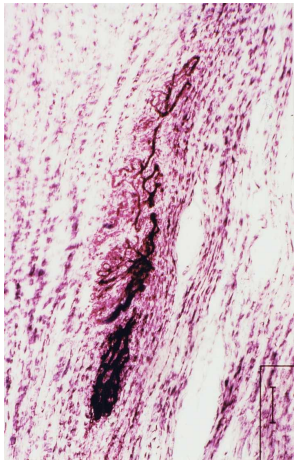
機能的変化も長期化すると器質的な変化になっていく

- 機能的異常に関連した様々な変化

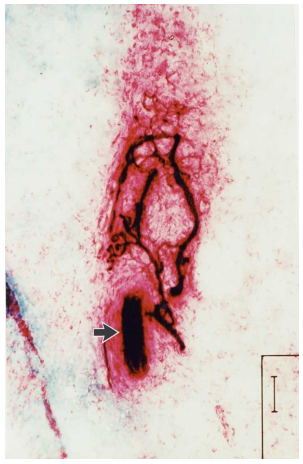
  からだを使わなかっただけで引き起こされる変化の例

1. 関節滑膜の癒着、軟骨の圧迫壊死 （文献1，2）
2. 筋線維のタイプの変化（タイプI線維の減少）（文献3）
3. 筋アセチルコリン受容体の増加（文献4）
4. 関節部機械受容器の異形化（神経末端の組織学的変化：図左）（文献5）
5. 神経系の変化（脊髄での変化：図中央（文献6）、脳での変化：図右）

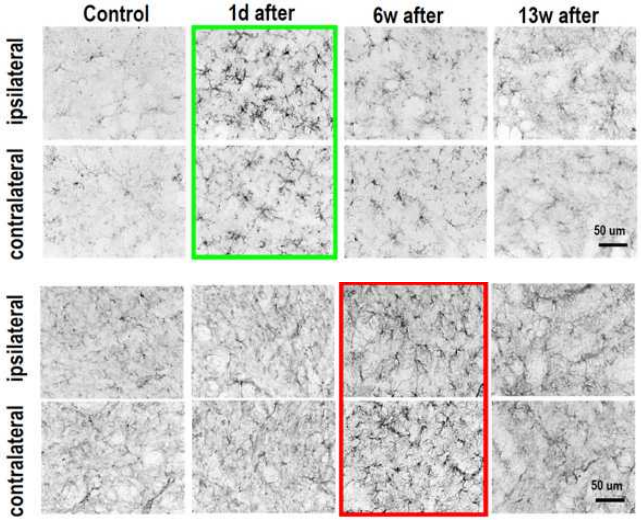
   脊髄運動神経の変性と末梢神経の脱髄を引き起こす（文献7）



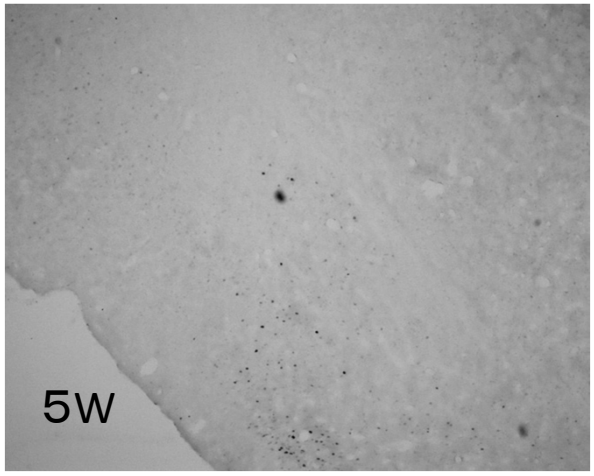
control



不動化後4wks



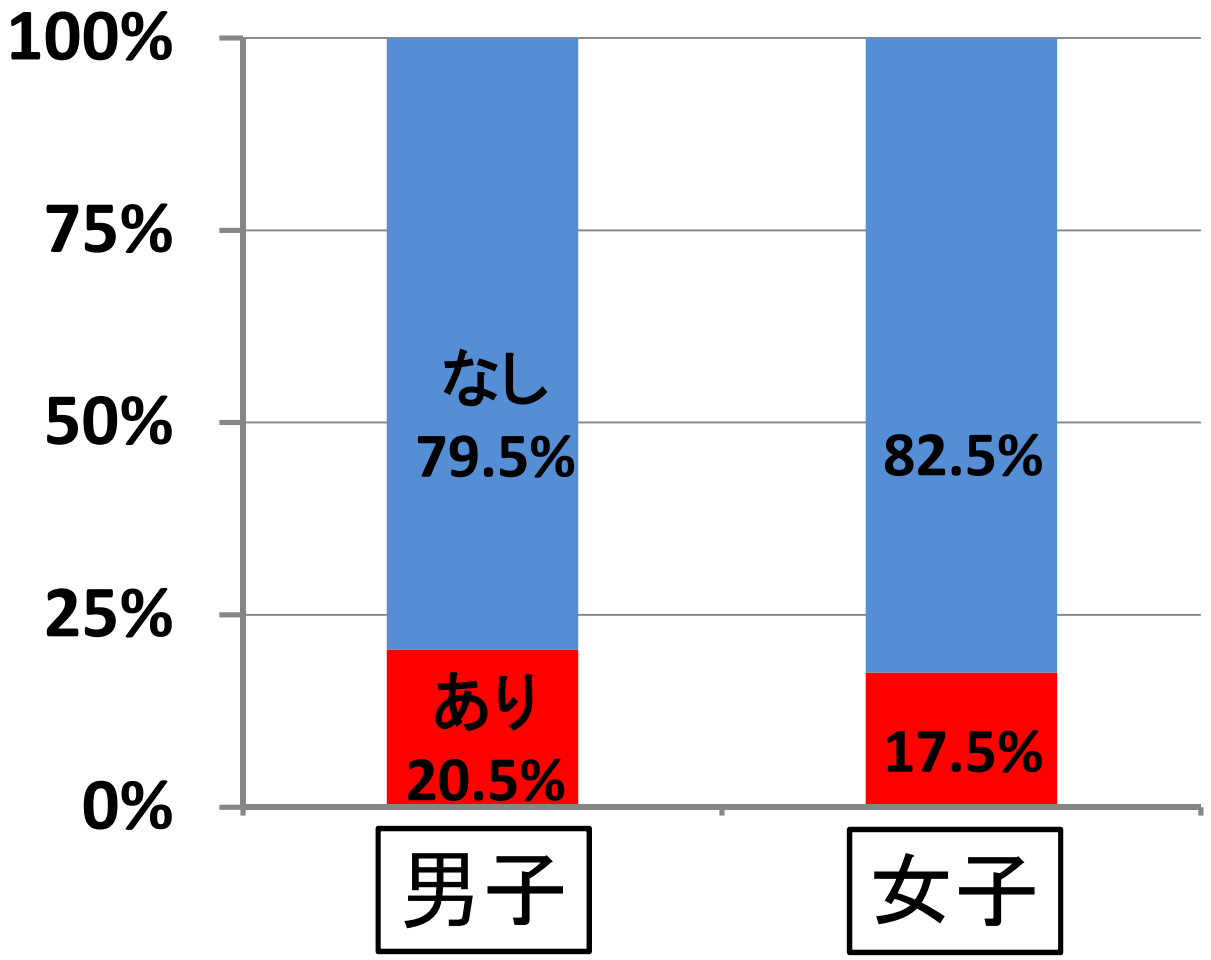
固定後の脊髄グリア活性の変化



固定後の脳Cfos陽性細胞の変化

小中高生の痛みに関する調査　2013　（A市中学生）

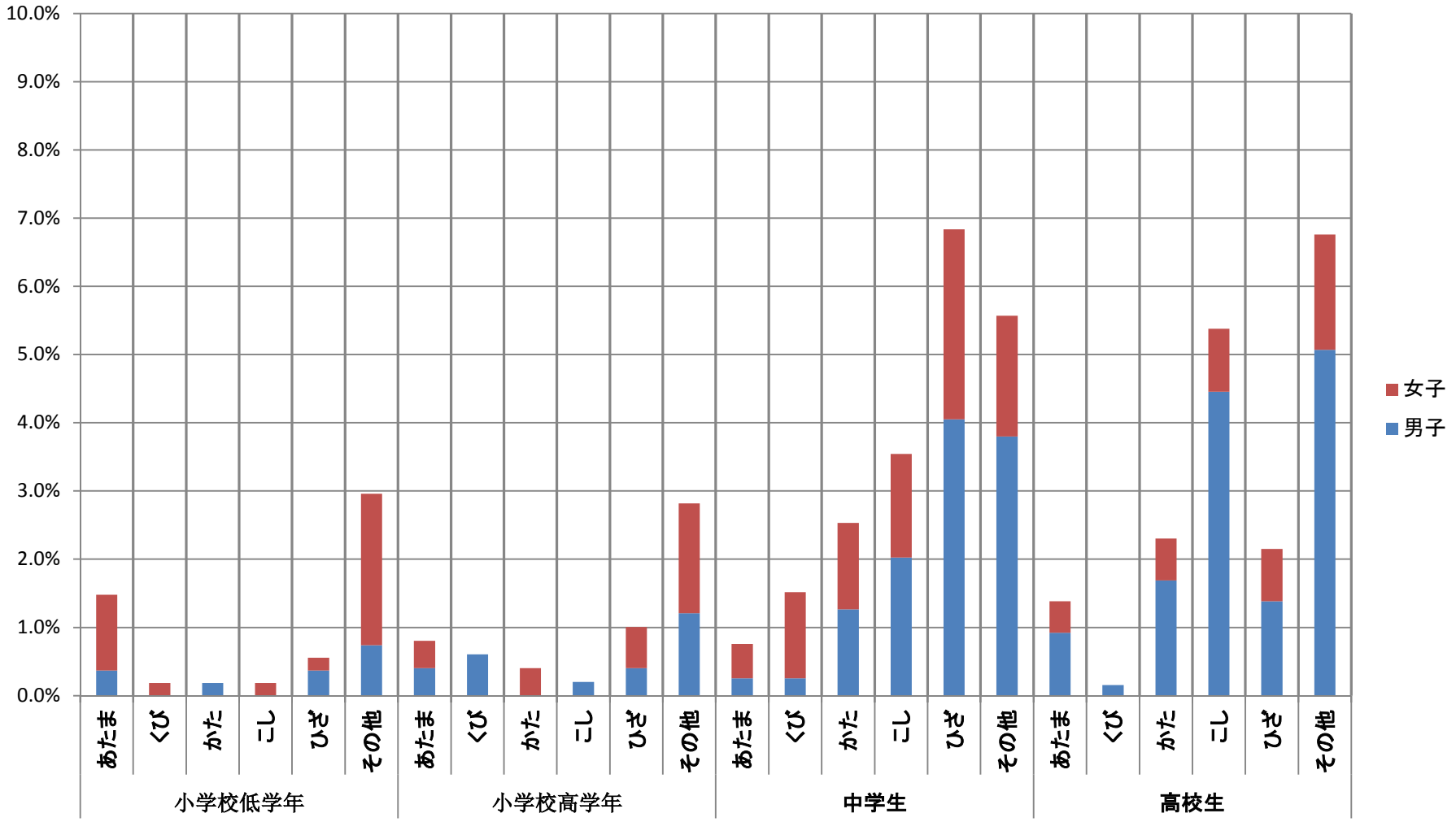
半年以上続く痛みがありますか（n=395）



長引く痛みは、中学生においても非常に多く見られる訴えである。

小中高生の痛みに関する調査　2013　（A市）

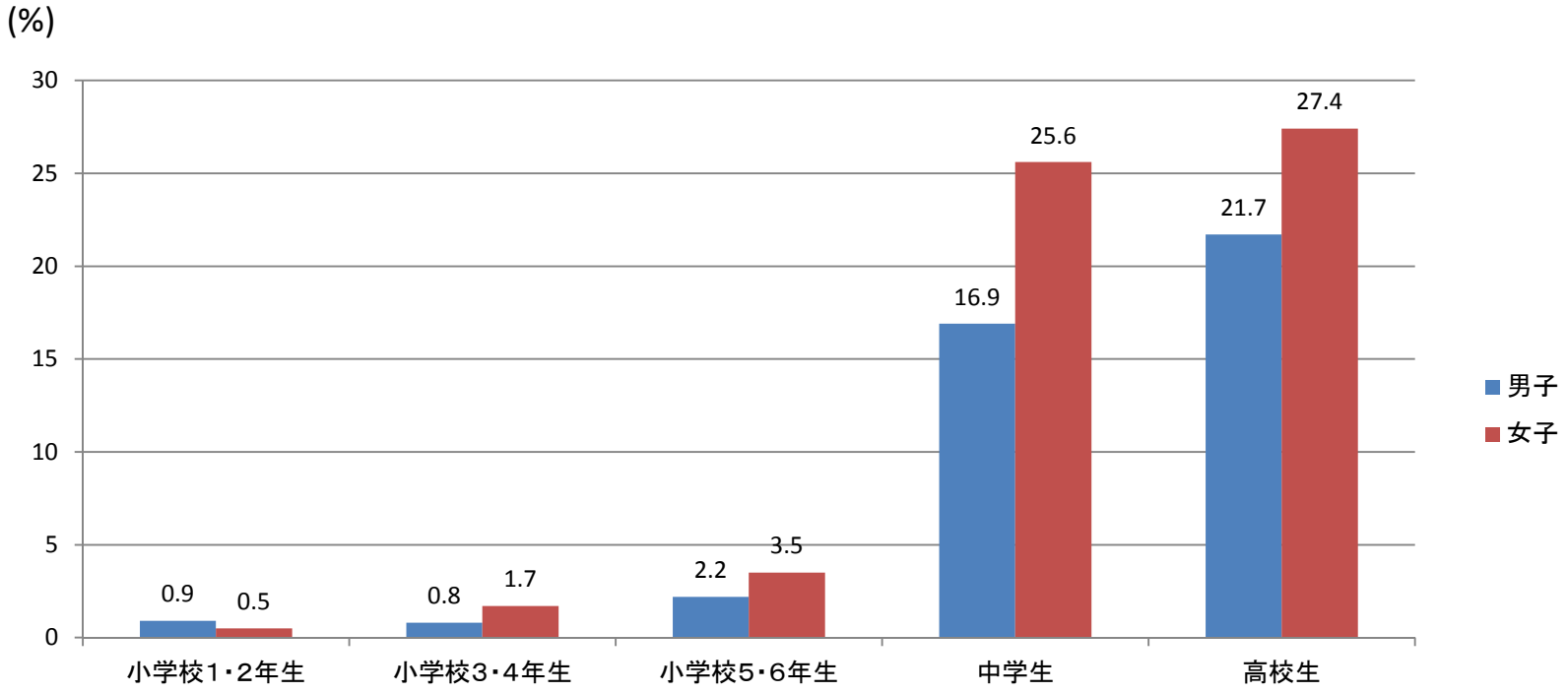
小学校低学年541名（男264名、女277名）、小学校高学年497名（男247名、女250名）
中学生395名（男195名、女200名）、高校生651名（男439名、女212名）



中学生では膝に痛みが出ることが多く、高校生では成人同様に腰が多くなる

児童生徒の起立性調節障害症状

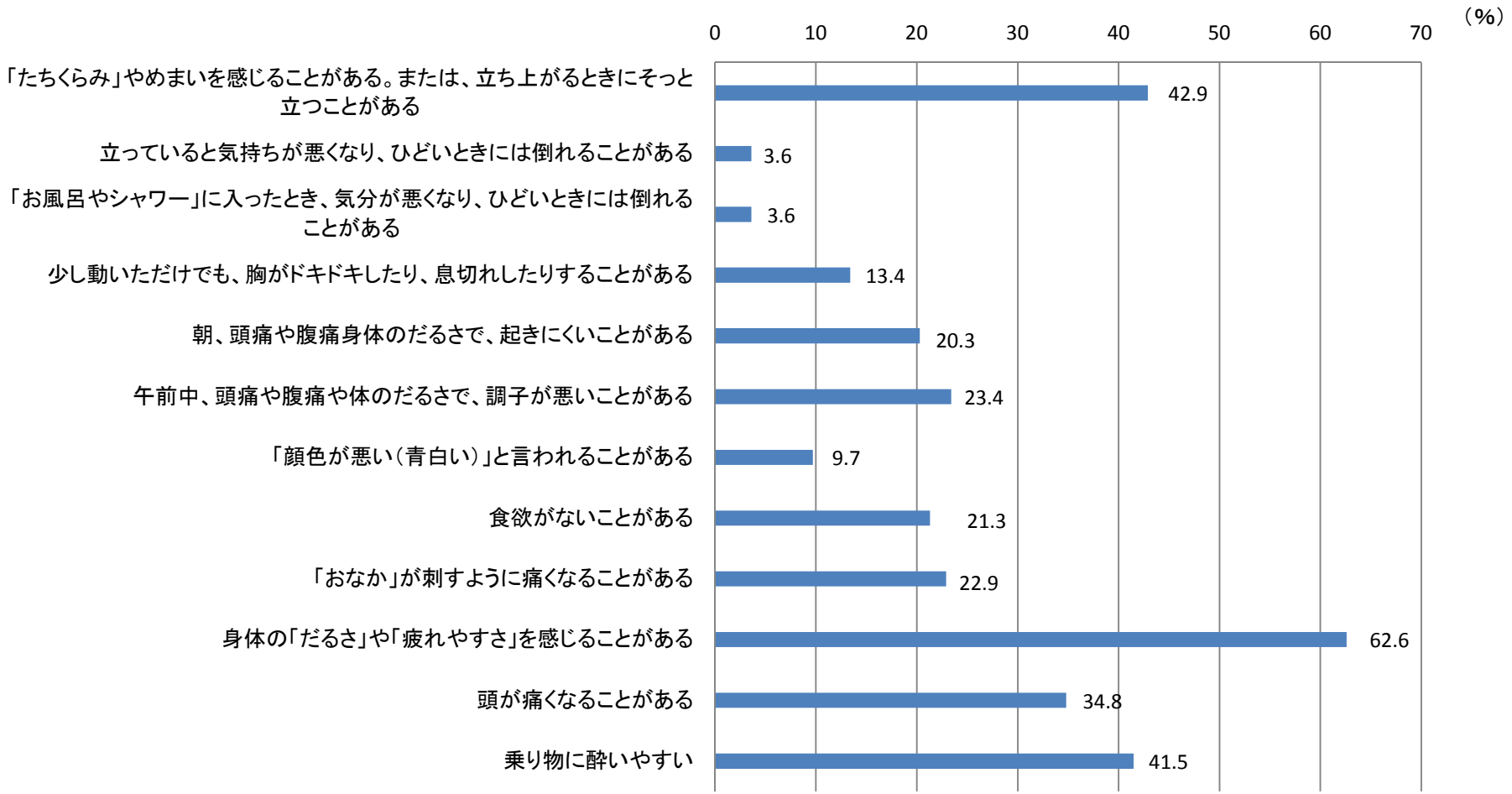
中高生の起立性調節障害症状の頻度は高い



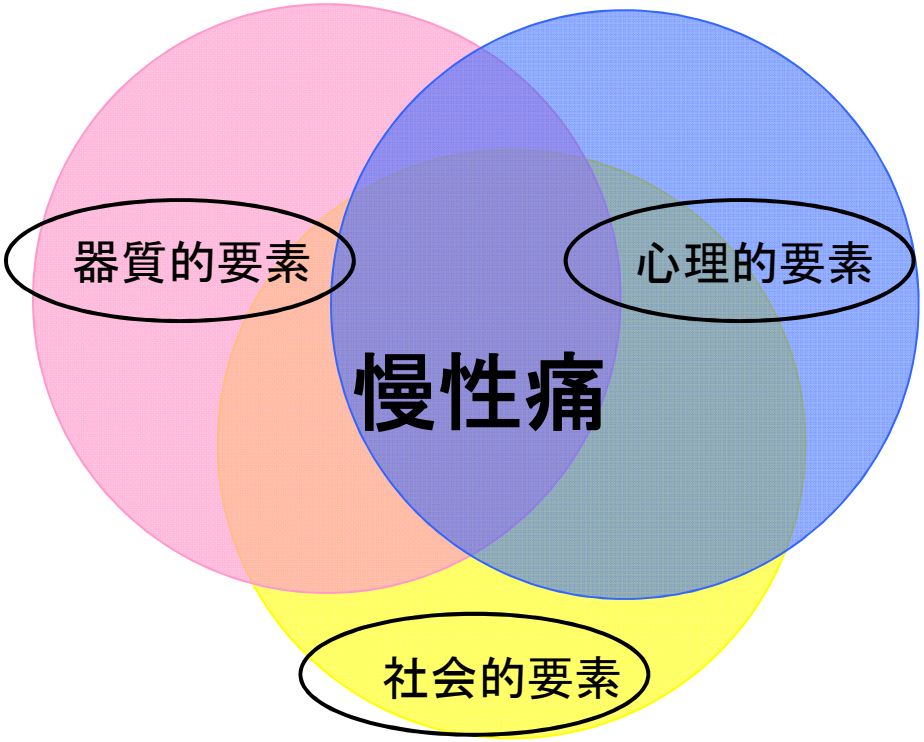
日本学校保健会：平成22年度児童生徒の健康状態サーベイランス

※自記式の自覚症状から推計したものであり、血圧測定などの検査に基づいた診断ではないことに留意が必要である。

起立性調節障害に関連する自覚症状の頻度（中学生女子）



日本学校保健会：平成22年度児童生徒の健康状態サーベイランス



痛みを引き起こす機能的・器質的原因があるから⇒精神心理的な問題が起こる
精神心理的な要因がある ⇒ 機能的変化 ⇒ 器質的な病態を引き起こす

慢性痛は痛みを有する患者を対象とした診療をするが
痛みがあっても生活が出来る事を先ず第一の目標とする

痛みからの脱却

原因が明確で無い非特異的腰痛に対する運動療法

○ 腰痛患者は、腰に限った運動をするのではなく、様々な身体活動をするほうが痛みを軽減し、精神的健康を改善

Am J Public Health 95 : 1817-1824, 2005

○ 体系的レビュー

慢性腰痛を含む広い範囲の疾患で有効

Aust J Physiother 53 : 7-16, 2007

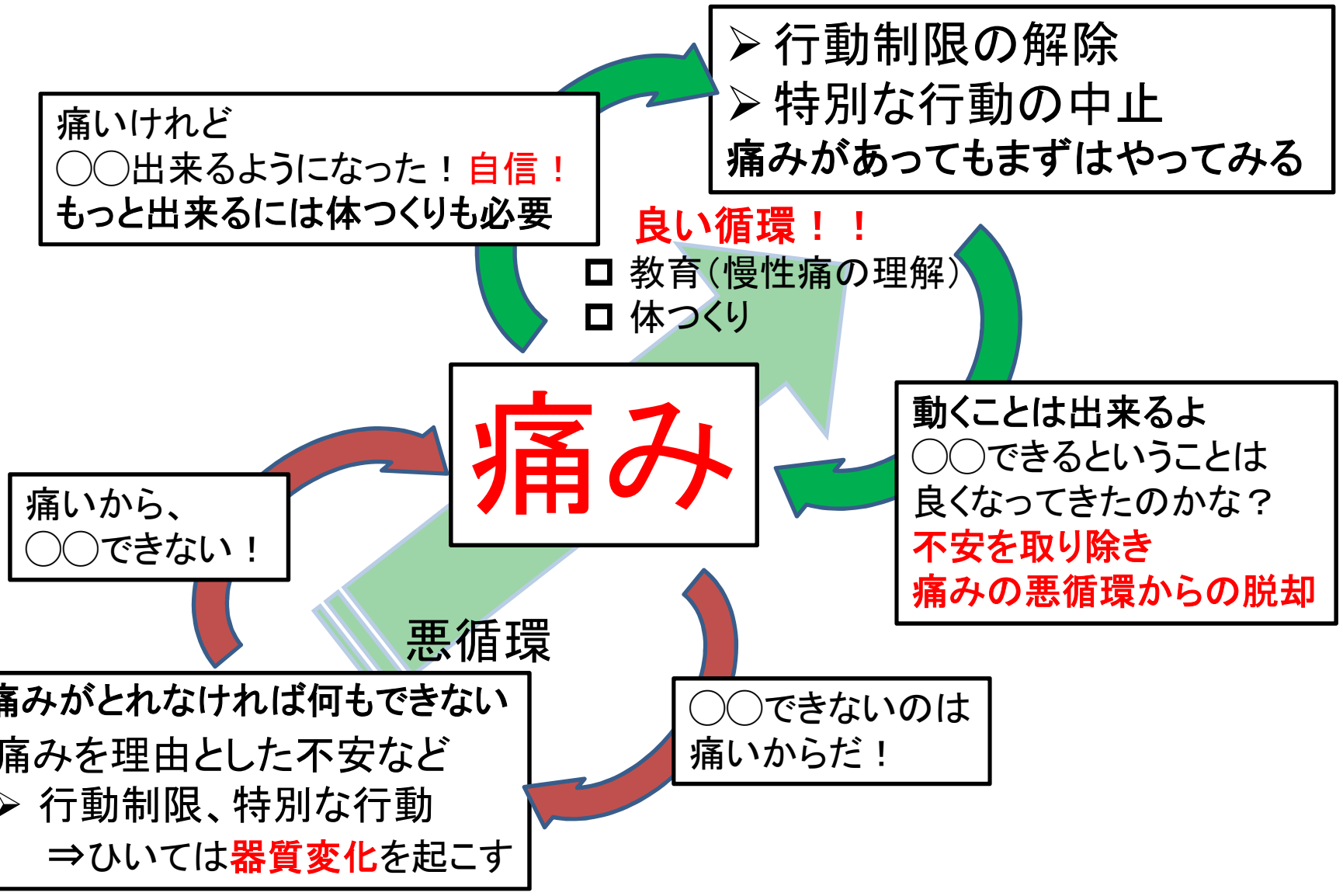
成長期に痛みを有する子どもたちに対するアプローチ

成長期は体がどんどん変わっていく時期であり、ホルモンバランスなど特有な状態を有している。

我々の人生において、短いこの時期は体だけでなく精神心理的にも発達していく非常に重要な時期である。

その為、待ったなしに学校など社会生活を送れるような状況をつくって行くことをサポートして行くことが最も重要。

慢性痛治療の考え方：痛みの悪循環から改善への好循環へ



慢性痛は体つくりと心のケアを含めた教育で良くなるケースが多い

症例1　15歳（高校1年生）　女性

主訴：　頭痛
全身倦怠感
頭がぼーっとして集中できない
両下腿後面の血液が無理矢理流れるような痛み
外出できない
etc.

家族：　両親、姉との4人暮らし

症例1　15歳（高校1年生）　女性

現病歴：

小学校の頃：起立性調節障害で小児科へ通院していた。

中１の12月：1回目のワクチン接種。痛みはなし（NRS0)。

2月：2回目のワクチン接種。翌日より頭痛出現。
１週間後激しい頭痛、嘔吐、全身の痛みとなる。

3月：小児科入院。画像生化学検査では異常なし。

中２の　5月：症状増悪、入院（2回目）。以後、頭痛、腹痛、
起床困難などで学校へ通えなくなった。

6月：食事以外ほぼ起きられなくなった、3回目入院。

9月:転校。（学校は楽しかったが、休みが多いため
授業についていけなくなった）

その後も症状は一進一退を繰り返し、頭痛、意識の混濁、
生活リズムの不調などが続き、登校できない状態が
続いていた。

症例1　15歳（高校1年生）　女性

介入（心理）:

✓患者の痛みや苦しみに傾聴し、言語化した思い悩みを理解する。

✓「痛みの原因が解らないことはよくある。原因がわからなくても良くなることがある」 具体例を提示し安心を提供。

「症状の原因は不明であるが、痛みが続くことによる悪影響を減らしましょう。」

→目標を原因究明から活動性向上へ転換

✓認知行動療法を利用した疼痛行動の是正

✓学校へ復帰の推奨

症例1　15歳（高校1年生）　女性

介入
（身体）:

✓頚部・肩甲帯のストレッチ指導（Xp：ストレートネック）

✓Visual feedbackを用いた姿勢の改善

✓運動習慣の導入（具体的な目標設定と実施記録）

✓睡眠薬の中止

✓漢方薬の処方（抑肝散・女神散）

症例1　15歳（高校1年生）　女性

治療経過：　1ヵ月後、痛み変わらず。少しづつ身体を動かせるようになってきた。
2ヵ月後、朝は起きれないが、ときどき学校へ行けるようになってきた。運動は続けている。
3ヵ月後、頭痛が軽減して、朝起きることができるようになってきた。早引きはすることもあるが学校へ行けている。運動も継続して量も増えてきた。

5ヵ月後　高校の受験も合格し、毎日学校へ行けている。部活動もできて友達もできた。頭痛はときどきあるものの、痛み止めを必要とすることは少なく困ってはいない。

HPVワクチン接種の関与の可能性が否定出来ない症例（n＝139）

受診したもの	フォロー出来たもの	痛みが良くなった	痛みが不変	痛み悪化
139	85	53（62%）	31（36%）	1（1%）

関節炎など他の要因が明らかであり、
HPVワクチン接種が症状発症と無関係と考えられる症例（n＝65）

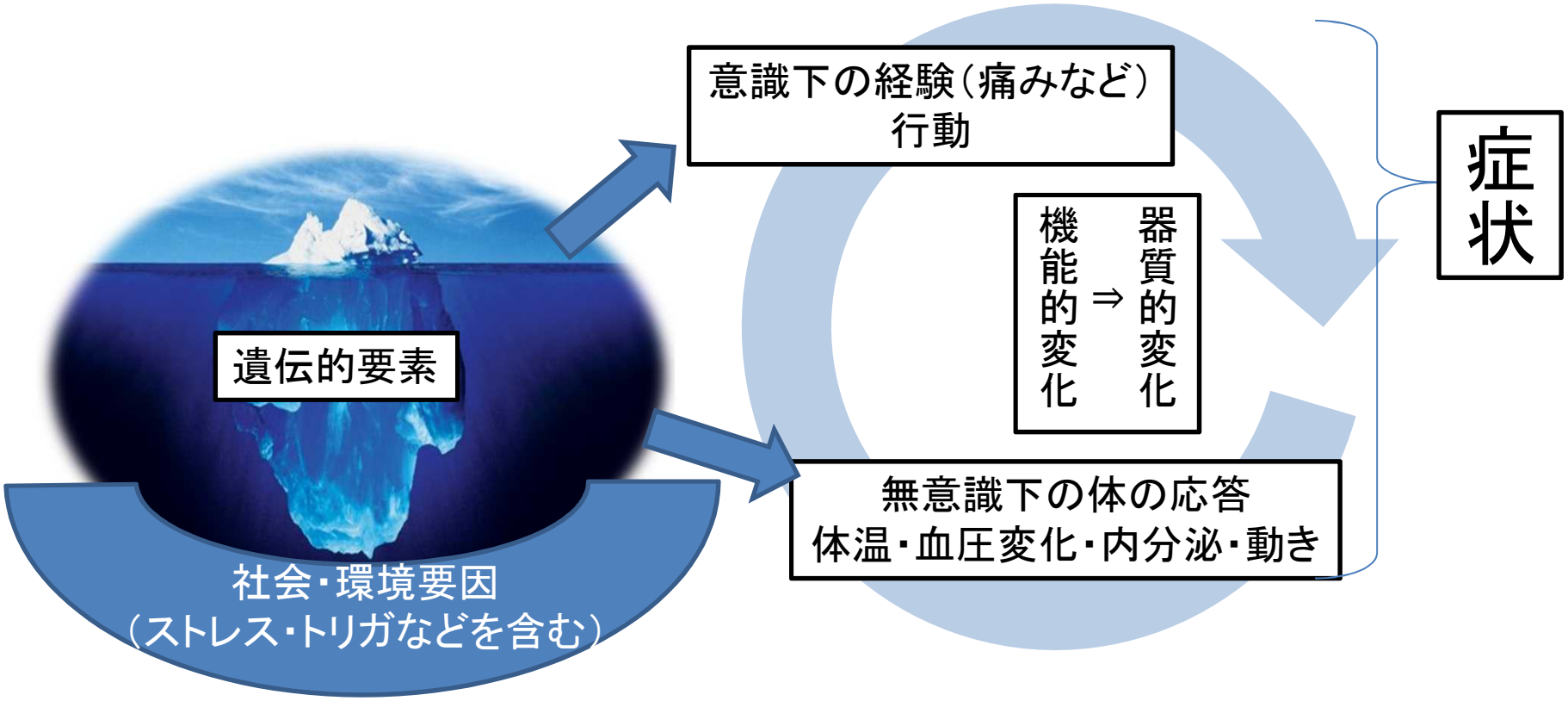
受診したもの	フォロー出来たもの	痛みが良くなった	痛みが不変	痛み悪化
65	22	14（64%）	7（32%）	1（4%）

HPVワクチン接種の関与の可能性が否定出来ない症例における

不安と痛みの改善の関係

不安の分析できたもの	不安改善あり	不安不変	不安悪化
84	64（76%）	18（21%）	2（2%）
	痛み改善 48（75%） 痛み不変 12（19%） 痛み不明 4（6%）	痛み改善 3（17%） 痛み不変 14（78%） 痛み不明 1（6%）	痛み悪化 1

状態に対する理解が得られ、不安が改善すれば
痛みの改善に向かっていける



ワクチンとの因果関係を明確にするには
疫学研究（前向きcohort、ケースコントロール研究）を行なう必要がある。（文献8）

神経系の変化は記憶など多彩な要素が関与しているので原因がわかれば治せるものではない。

原因にかかわらず、成長期の子どもたちに対しては、
体つくりを行いつつ、心理的な教育指導サポートをしていくことでQOL,ADLが改善することを目標としないと現実的ではない。

慢性の痛み診療の基盤となる情報の集約とより高度な診療の為の医療システム構築に関する研究班

敬称略

- 札幌医科大学附属病院 整形外科・リハビリテーション科:　山下敏彦、村上孝則
- 福島県立医科大学附属病院 リハビリテーション＆痛みセンター（整形外科）矢吹省司ほか
- 東京大学医学部附属病院麻酔科・痛みセンター、整形外科・脊椎外科　住谷昌彦、松平浩ほか
- 東京慈恵会医科大学附属病院 ペインクリニック　北原雅樹ほか
- 順天堂大学附属病院 ペインクリニック　井関雅子、長谷川理恵ほか
- 滋賀医科大学附属病院 ペインクリニック　福井聖
- 大阪大学医学部附属病院 大阪大疼痛医療センター　柴田政彦
- 岡山大学病院麻酔科蘇生科 ペインセンター　西江宏行、鉄永倫子
- 高知大学医学部附属病院痛み外来（麻酔科・整形外科）　横山正尚、川崎元敬
- 九州大学病院　ペインクリニック　細井昌子、塩川浩輝
- 山形済生病院　リハビリテーション科　伊藤友一
- 新潟大学医歯学総合病院　総合リハビリテーションセンター
- 獨協医科大学病院　麻酔科　山口重樹、木村　嘉之
- 日本大学医学部附属板橋病院　痛みセンター　加藤実
- 富山大学附属病院　整形外科　川口善治
- 三重大学病院　整形外科　笠井裕一
- 愛媛大学医学部附属病院　麻酔科蘇生科（痛み外来）　長櫓　巧
- 山口大学医学部附属病院　整形外科　田口敏彦、鈴木秀典
- 愛知医科大学病院 痛みセンター　西原真理、新井健一、井上真輔、河合隆志

金沢大学　中村裕之、大阪大学　田倉　智之、佐賀大学　園畑　素樹

その他の研究協力者の先生方

参考文献

1. Akeson WH, et al. Effects of immobilization on joints. Clin Orthop Relat Res. 1987(219):28-37.
2. Akeson WH, Amiel D, Woo SL. Immobility effects on synovial joints the pathomechanics of joint contracture. Biorheology. 1980;17(1-2):95-110.
3. Gupta RC, et al. Activity dependent characteristics of fast and slow muscle: biochemical and histochemical considerations. Neurochem Res. 1989;14(7):647-55.
4. Meier T, Perez GM, Wallace BG. Immobilization of nicotinic acetylcholine receptors in mouse C2 myotubes by agrin-induced protein tyrosine phosphorylation. J Cell Biol. 1995;131(2):441-51.
5. Michinaka Y, et al. Effect of immobilization of the knee joint on mechanoreceptors in anterior cruciate ligament of the rabbit. Journal of orthopaedic science. 1997;2(4):259-65.
6. Ohmichi M, , et al. Activated spinal astrocytes are involved in the maintenance of chronic widespread mechanical hyperalgesia after cast immobilization. Mol Pain. 2014;10(1):6.
7. He X, Dishman V. Spinal motor neuronal degeneration after knee joint immobilization in the guinea pig. J Manipulative Physiol Ther. 2010;33(5):328-37.
8. Arnheim-Dahlström L, et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ. 2013 Oct 9;347:f5906.