

綜 説

子宮頸がんワクチンの副反応と神経障害

木 下 朋 実

信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

Neurologic Complications in Human Papillomavirus Vaccination

Tomomi KINOSHITA

Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Key words: human papillomavirus vaccination, complex regional pain syndrome, sympathetic nerve dysfunction, cognitive dysfunction

ヒトパピローマウイルスワクチン, 複合性局所疼痛症候群, 交感神経障害, 認知機能障害

はじめに

子宮頸がんは日本人女性の25,000~30,000名が毎年罹患する疾患であり, その1割が不幸な転帰をたどる。発がんの成因はヒトパピローマウイルス (human papilloma virus: HPV) の感染であり, この発がん性ウイルスの感染予防目的に子宮頸がんワクチンが開発された¹⁾。2006年に4価のガーダシル® (Gardasil®, CSL社/メルク社) が, 次いで2価のサーバリックス® (Cervarix®, グラクソスミスクライン社) が海外で発売された²⁾。本邦では2010年に承認され, 任意接種の時期を経て, 2013年4月から国の予防接種法の改正に伴い, 小学6年生から高校1年生を対象に子宮頸がんワクチンの無料での定期接種が開始された。その前後から本ワクチン接種後の女兒が奇異な症状に悩まされている実情が報道されるようになった。具体的には手足の疼痛, 振えのため歩くことが出来ず不登校になるなどの事例である。特に中高生女兒が手足の発作性の激痛のために四肢を振わせて泣き叫ぶ姿がテレビで繰り返し報道され, CRPSという言葉がクローズアップされた。CRPSとは complex regional pain syndrome (複合性局所疼痛症候群) の略であり, 旧名は反射性交感神経性ジストロフィー (reflex sym-

pathetic dystrophy) である³⁾。自律神経障害を伴う慢性疼痛の一種として理解されている。

2013年6月の時点で全国の医療機関から厚生労働省へ副反応として報告された事例は1,196例, このうち重篤と判断されたのは106例であった。この間のワクチン接種回数は865万回であり, 副反応の発生率は0.01%と決して高いわけではなかったが, 従来経験のない事態に報道の過熱ぶりが加わり, この子宮頸がんワクチンの副反応は社会問題となった。厚生労働省は急遽, 専門家からなる検討部会 (厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会) を組織し, 寄せられた症例を検討した。その結果, これは看過できない事態であるとし, 2013年6月, 厚生労働省は子宮頸がんワクチンの「積極的な接種勧奨の差し控え」を発表した。同時に厚生労働省は子宮頸がんワクチン接種後の四肢の慢性疼痛の実態調査と成因解明のための研究班を立ち上げた。その1つの研究班の統括責任者として信州大学医学部教授の池田修一先生が関わるようになり, 以後本研究が同大学の脳神経内科, リウマチ・膠原病内科で開始され, 筆者はその診療の中心的役割を担うこととなった。そこで本稿では子宮頸がんワクチン接種後の副反応として訴えている多彩な症状について, 神経障害の観点から現時点までに判明していることの概要について述べる。

別刷請求先: 木下 朋実 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経内科,

リウマチ・膠原病内科

E-mail: kinomi@shinshu-u.ac.jp

I 臨床像

A 発症年齢、潜伏期間

我々は2013年6月～2015年10月までの期間に全国子宮頸がんワクチン連絡会の依頼、ならびに自主的に当科を受診した90例の女児を診察した。年齢は13歳～19歳(15.6歳±1.7歳)(平均値±標準偏差)、初回の接種年齢は13.6±1.6歳。接種したワクチンの種類はサーバリックス®が66例、ガーダシル®が22例、不明が2例であった。初回接種から症状出現までの平均期間は5.47±5.00カ月であった。

B 臨床症状

当科を受診した女児の症状を解析すると(表1)、頭痛(68%)、全身倦怠感(61%)、立ちくらみ(37%)と自律神経障害を示唆する症状が多く見られた。その症状は午前中に目立ち、その症状を訴える女児の大半が朝の起床困難を訴えていたため、小児の起立性調節障害の診断基準に照らし合わせてみたところ大半は一致した。そこで、女児に起立試験と同時に血漿中のノルアドレナリンの濃度を測定した。起立性調節障害の中には起立時に血圧が安静時から20 mmHg以上の低下が見られる起立性低血圧(orthostatic hypotension: OH)と血圧の低下を認めないが、安静時から脈拍が35 bpm以上の増加する体位性頻脈症候群(postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS)がある⁴⁾。今回は被験者のうち44%がOH、13%がPOTSと診断し、さらに47%で起立時の血漿中ノルアドレナリンの増加率不足を認めた。

本研究の対象者における手足の疼痛の割合は42%と多く、痛みの範囲も神経支配に一致せず、他覚的な所見に乏しいものでありCRPSの概念に近いものではないかと考えた。また、多くがnon-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)などの鎮痛剤には効果を示さなかった。

手足の冷感の訴えも多く、診察では同部位の冷たさが非常に目立ったため、手指と足趾の皮膚温の測定を行ったところ、58%の女児で室温の25～26℃よりも皮膚温が低下していた。特に足趾では低い傾向があり、夏場でも22～23℃を呈していた。

手足の振え、不随意運動も頻度の高い症状であり、両上肢の水平拳上などの動作で増強した。診察では四肢のミオクロヌス様の不随意運動を多く認め、脳波と同時に表面筋電図の測定も行ったが、筋の収縮パターンはバラバラでそれに先行する脳波異常も認めなかつ

表1 90例の症状の詳細

| 90例の症状の詳細(重複あり) | | | |
|-----------------|-----|-------|-----|
| 頭痛 | 68% | 全身倦怠感 | 61% |
| 筋力低下 | 44% | 起床困難 | 43% |
| 嘔気 | 42% | 手足の疼痛 | 39% |
| 学習障害 | 38% | 立ちくらみ | 37% |
| 下肢の冷感 | 34% | 不随意運動 | 34% |
| 関節痛 | 32% | 腹痛 | 32% |
| めまい | 31% | 手足の振え | 31% |

た。また夕方になると発作性に手足を細かく振えさせるような女児や特に激しい例は臥床状態で「魚が飛び跳ねるような状態」を呈していた。

歩行障害、片麻痺、対麻痺などの運動障害を呈する例もあったが、四肢の筋緊張の異常や錐体路障害を訴す所見は認めなかった。

本検索を開始した2013年当初は気づかなかったが、2014年の中頃から学習障害、睡眠障害の訴えが目立つようになった。その頃には症状の中でも頻度の高い頭痛、全身倦怠感、手足の疼痛などの症状はほとんどの罹患女児で改善傾向にあるようであった。学習障害は「授業中に先生の話が理解できない」、「計算が出来ない」、「2つ以上の課題を示された場合分からない」などであり、高校生でありながら幼児向けの絵本が理解できない症例も認めた。よって多くの症例で学業成績が急激に低下していた。また睡眠障害としては過眠症が多く、睡眠日誌を記録してもらった結果、20時間以上眠っていることも稀ではなかった。学習障害や睡眠障害の結果、不登校となってしまう女児が非常に多くみられた。

睡眠障害、学習障害は、初発症状の出現後から約11カ月、初発症状が軽快してきたころに出現するという二相性のパターンをとっていた。

II 病態

A 四肢の異常

手足の冷感が非常に目立ち、これを血管運動反射の異常と捉え、手指と足趾で指尖容積脈波を記録した。同波形は68%で波高の減弱を認め、多くが末梢性平坦波のパターンをとっていた(図1A)。一方、血管拡張剤であるプロスタグランディンE1(PGE1)を点滴すると、この波形は正常パターンに戻り、罹患女児の皮膚温も上昇し、四肢の疼痛も軽減した(図1B)。

四肢の難治性疼痛に関してはCRPSの範疇に入る

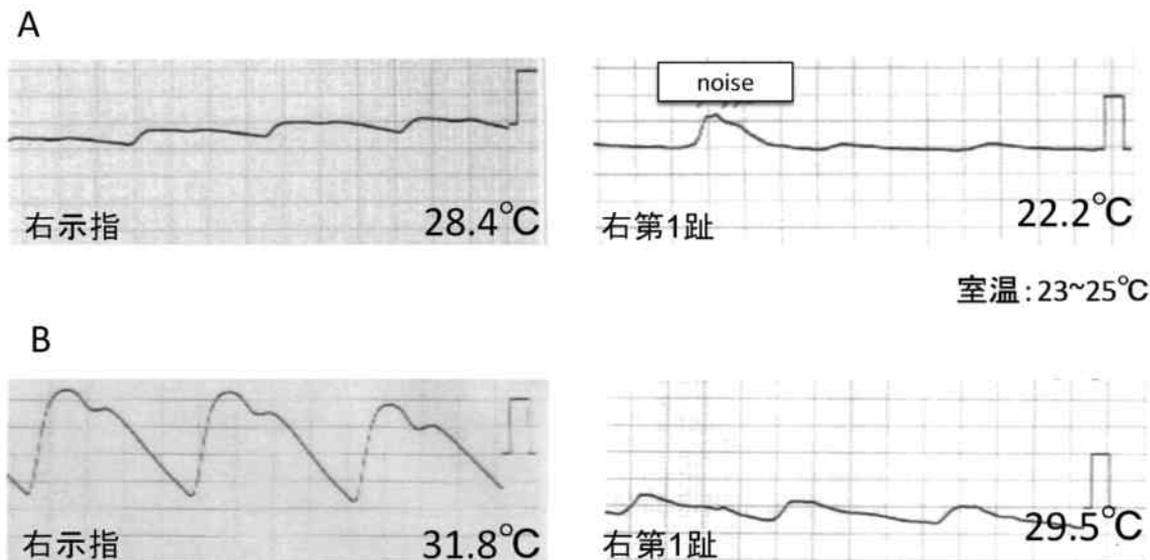


図1 手足の疼痛と冷感を訴えた15歳女児の指尖容積脈波と皮膚温

A：受診時。皮膚温は低く、波形は減高し、末梢平坦型を呈している。

B：プロスタグランジンE1 (PGE1) 点滴後。正常波形に戻り、皮膚温も改善している。

かどうかが議論の的となる。CRPSは損傷された神経の支配域を超えて疼痛が持続するなど、先行する事象に不釣り合いな持続性疼痛が主症状とする症候群である。疼痛はアロデニア (allodynia) と呼ばれる痛覚過敏をはじめとする強い症状で、末梢の循環不全、皮膚温の異常、浮腫や発汗異常、運動障害を伴う四肢の慢性疼痛の一種である⁹⁾。様々な症状が混在するため典型例を除くと診断は困難である。診断基準は厚生労働省の研究班が作成した日本版⁹⁾と世界疼痛学会 (IASP) が提唱している国際版⁷⁾がある。両者の違いは日本版の方が診断の特異度を高めるために必要な項目が多く、特に発汗異常を必須としている。われわれの研究では、18例でIASPの診断基準を満たしCRPSと診断し、そのうち日本版の基準を満たしたのは4例のみであった。CRPSにおける四肢の冷感や脱交感神経障害による血管攣縮 (vasospasm due to sympathetic denervation supersensitivity) が原因と考えられている。またCRPSは痛みと同時に罹患肢の麻痺、振戦またはミオクローヌス様の不随意運動、ジストニア様の姿勢異常を伴うこと⁸⁾が知られている。不随意運動の発生機序としては、末梢の脱神経により過度な刺激の入力がおこり、脊髄の前角細胞の異常な興奮が引き起こされること、末梢のカテコラミン受容体が過敏に反応していることなどが推測されている⁹⁾。

そこで皮内末梢神経の形態観察を目的として、3例の患者に指尖容積脈波を測定した部位の皮膚生検を行

い、皮内神経を光学顕微鏡と電子顕微鏡で観察した。3例の患者は臨床像としては起立性調節障害とCRPSを呈していた。その結果、症状が顕著であった2例では、超微形態学的に皮内神経の個々の神経束において無髄神経の変性像を捉えることが出来た (図2)。その他、神経周膜下および神経内膜の浮腫像、無髄神経線維の密度の低下が見られることが確認された (図3)。過去のCRPSの病理に関する文献には皮内の無髄神経の密度の低下¹⁰⁾、腓腹神経内の無髄線維の脱落を認める¹¹⁾¹²⁾の報告があり、症状としてのCRPSを支持するものとなった。

我々はこうした結果をもとに、HPVワクチン接種後に生じる多彩な症状の中でも頭痛、全身倦怠感や起立性調節障害としての症状、手足の難治性疼痛、振えはCRPSとしての症状ではないかと考えた。さらにこれらの自律神経障害は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と推察している。

B 高次脳機能障害

学習障害・記憶力障害を訴えている女児に対して、MMSE (mini-mental state examination) などの簡便な認知機能検査を施行しても異常は見られない。しかし、高次脳機能検査 (WAIS-III, 前頭葉機能検査として trail making test など) では、事象の処理速度の遅延を認めた。脳画像検査ではCT・MRIでは異常は認められなかった。脳血流検査 (SPECT) では一部の女児では中心溝周辺、頭頂葉、側頭葉、後頭

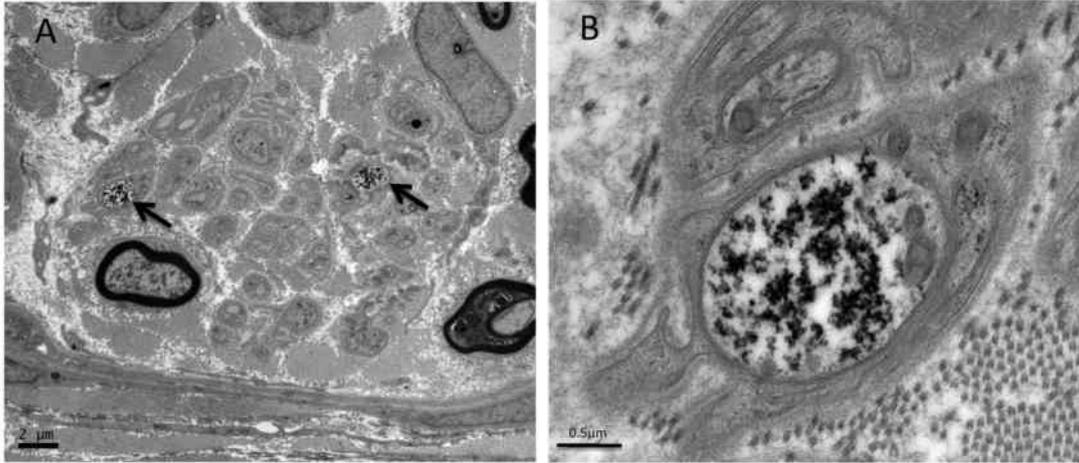


図2 15歳女児（図1と同一患者）の手指の皮内神経の電子顕微鏡像

A：低倍率，B：高倍率。

Aの写真では神経線維の数は保たれているが，無髄神経線維の軸索内に粗大な顆粒状の異常構造物を認める（矢印）。Bの拡大像ではこの顆粒状の構造物は直径200～500Åであり，グリコーゲン顆粒と考えられる。

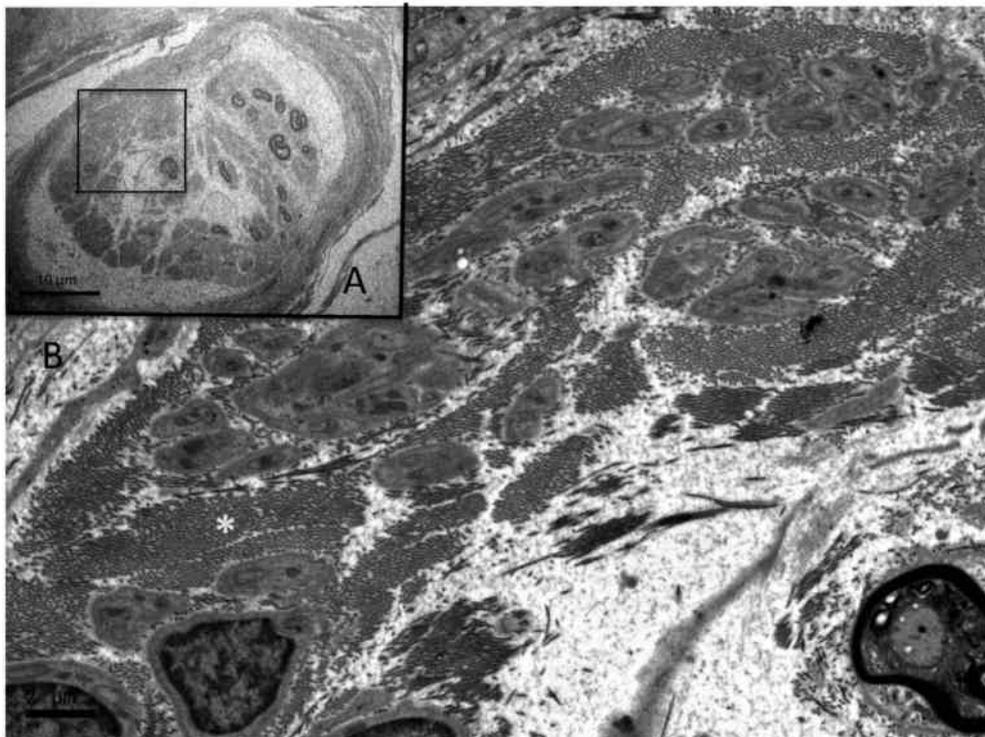


図3 15歳女児（図1と同一患者）の第一趾の皮内神経の電子顕微鏡像

A：低倍率。神経束内部に無髄神経線維の密度の低下を認め，神経周膜直下を中心に神経内膜内は無構造な領域を認め，浮腫性変化と考えられる。B：四角で囲った部位の高倍率。神経線維の消失した部位には，増殖した膠原線維（アスタリスク）が占めている。

葉と非特異的に血流低下を認めた。FDG-PETでは，右優位の運動前野域を含む前頭頭頂葉の集積低下，前頭葉腹外側部の集積低下を認め（図4），前頭葉腹外側部の集積低下は処理速度遅延などの高次脳機能障害を反映しているのではないかと考えた。

C CRPS, POTS, 慢性疲労症候群の相互関係

CRPSは四肢の疼痛，冷感，運動障害が長期に渡り持続する病態であり，かつ効果的な治療がないため，ドクターショッピングを重ねる傾向が強い。その過程で患者は疲弊し落ち込む。また多くの医師に「客

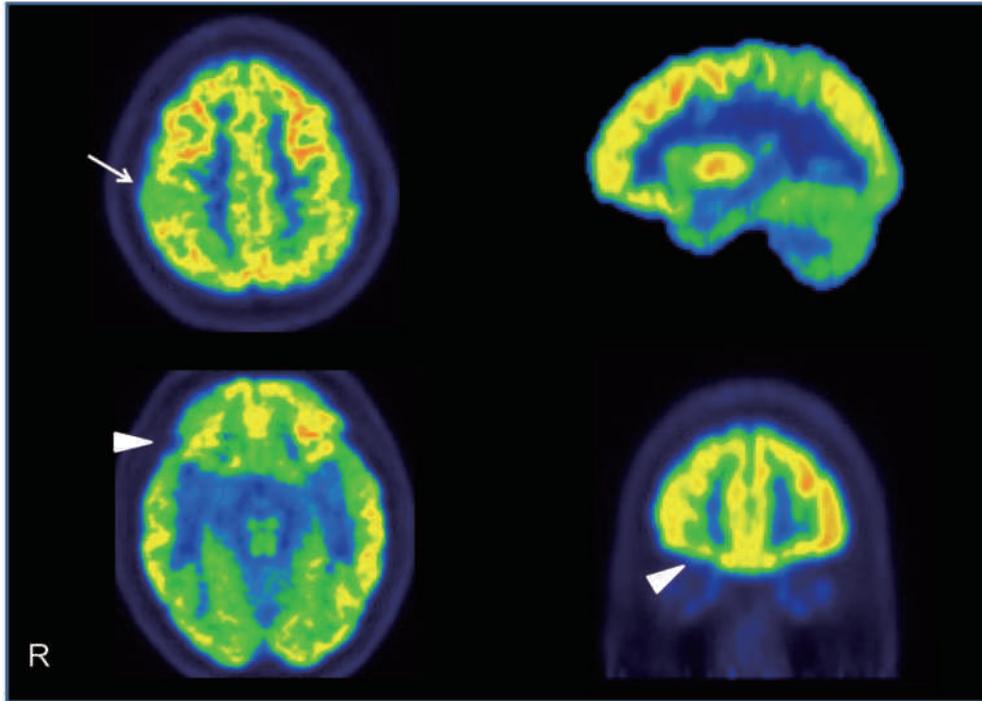


図4 歩行障害，無気力が目立つ17歳女児の脳 FDG-PET 画像
右優位の運動前野域を含む前頭頭頂葉の集積低下（矢印），前頭葉腹外側部の集積低下（矢頭）を認める。

観的な異常がないので，心因性の疾患である」と診断されてしまう。そして，心療内科や精神科の受診を勧められるが，そのことが心理面での辛さを一層増強させて，「自分は困っているのにそのつらい症状を誰も分かってくれない」などという孤独感を募らせる結果となる。POTS は立位などの体位変換で動悸，めまいを生じるため¹³⁾，患者は夜間に床に入るのを嫌がり，不眠・精神不安定状態に陥りやすい。こうした状態が持続すると疲労感，意欲低下をきたし¹⁴⁾，その関連として学習能力の低下，日常生活動作の障害が出現するようになる。さらにこうした状態が顕著な女児においては，高次脳機能障害または認知機能低下が存在する¹⁵⁾ように見受けられる。上記の状態を有する患者では「慢性疲労症候群（chronic fatigue syndrome：CFS）」¹⁶⁾との異同が問題となる。本症候群には長期にわたる疲労感，短期記憶障害または集中力低下，難治性頭痛，睡眠障害，筋肉痛，腫脹や発赤を伴わない多発関節痛などの診断項目が含まれており，子宮頸がんワクチン接種後の多彩な副反応の症状と多くの部分で重複する。またこうした若年者の慢性疲労状態を「小心症候群（small heart syndrome）」¹⁷⁾という神経循環無力症の概念で説明する場合がある。本症候群は胸部X線における心陰影が小さく，倦怠感，易疲労感，動悸，呼吸

困難，ふらつきなどの症状で特徴づけられているが，われわれが診察した女児では，心陰影が特に小さいといった印象は持っていない。

III 治 療

症状に対する対症療法が主体である。四肢の疼痛，しびれに対してはプレガバリン（リリカ®），血管拡張薬であるリマプロスト（オパルモン®），起立性低血圧にはドロキシドパ（ドプス®），アメジニウム（リズミック®）が使用される。過眠症状にはナルコレプシーの治療薬であるモダフィニル（モディオダール®），が有効なことがある。また，一時的な入院で女児の生活リズムを整えることにより過眠症状が改善する場合も多い。記憶力低下にはメマンチン（メマリー®），塩酸ドネペジル（アリセプト®）などの抗認知症薬が試みられている。また，免疫調整療法として副腎皮質ステロイドホルモンのパルス療法，免疫グロブリンの大量静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIg），血液浄化療法が少数例に行われている。この中で中枢性の麻痺，四肢の激しい疼痛に対して，血液浄化療法が有効であったという症例報告がある¹⁸⁾。

IV 発生機序と成因

本ワクチンはアジュバントとしてアルミニウムを高濃度に含んでおり、また筋肉内注射となるため相当な痛みを伴う。頭痛、全身倦怠感、1回目の接種直後から出現し、接種を受けた女兒はそれを訴えるが、両親も医療関係者もこれをワクチンの副反応と捉えることはなく、2回、3回目の接種を継続している。その最大の理由はワクチンを3回接種しないとその有効性が発揮されないこと、さらに一定の期間内に接種しないと補助金が得られない（無料で受けられない）からである。接種時に強い痛みを伴う子宮頸がんワクチンを小学6年生から強制的に接種されるには疑問を感じるが、厚生労働省担当部局の見解は性行為の若年化が本邦で進んでいるからだそうである。副反応を訴えて受診してくる女兒らの顔はあどけない子供であり、学校での性教育、親からの説明をきちんと受けているわけでもなく、ワクチン接種の必要性を理解せしないまま、ただ痛いワクチンを突然接種され、その後体調不良に悩まされている。頭痛や全身倦怠感、手足の疼痛と振えのため、頻回に保健室へ行く。しかし、こうした事態を学校関係者は正確に理解しておらず、学校嫌いを受け取られ、不登校となってしまう。同様に頭痛、手足の疼痛を訴え、医療機関を複数回受診して、血液検査、頭部画像検査などの検査を受けるがいずれも異常を認めないため、最終的にはうつ病や身体表現性障害などと診断されて、身体的な主訴は改善されていない。長期間不登校となり、心因性の疼痛などと診断された女兒が車いすで来院する姿を見ると、「社会からドロップアウトしており、この車いすの状態はこの子供たちにとってそれなりのメリットがあるのかな」と勘ぐってしまう。また、起立性低血圧による高度の頭痛、全身倦怠感のため朝起床することが出来なかったり、座位で食事すら出来なかった子供が対症療法などの治療により症状が改善して、病室で勉強を開始し、高校や大学受験を目指して退院していく姿をみると、すべての状況を心因性によるものと片づけてはならないと思う。学校生活を以前のように送りたいと社会復帰を望んでいる女兒の中には内科的な治療の介入が必要な場合もあり、その子らに対する治療の機会を逃してはいけないと考えている。

発症機序の一つとしてアルミニウムの毒性と自己免疫が想定されている。アルミニウムを含んだワクチンでは、接種後筋膜炎¹⁹⁾が発生することが知られており、

本副反応を呈する患者の一部は中枢神経障害も伴うよう²⁰⁾である。我々が検索した患者の中には、疼痛を訴える筋のMRI画像で少数例異常信号が認められたため、1例で筋生検を施行したが、筋膜炎を示す所見は得られなかった。本邦ではHPVワクチン接種に関連した筋膜炎の報告はないと認識している。一方、自己免疫に関しては、海外では本ワクチン接種後にギラン・バレー症候群²¹⁾や急性散在性脳脊髄炎²²⁾の発症が報告されており、これらの疾患の頻度は一般人口よりも本ワクチン接種後女兒のほうがやや高いとされている。このため神経障害を中心とする副反応を呈し、と考えられる女兒を対象に、脳炎に関連する複数の既知の自己抗体を血清を用いて検索したがいずれも検出されなかった。また、自律神経系の節後神経細胞体に存在するニコチン性Aセチルコリン受容体に対する抗体で自己免疫性自律神経障害との関連がある抗ganglionic acetyl choline抗体 (gAChR) の検索も行ったが、検出されなかった。

CRPS, POTSなどを、無髄神経線維が選択的に障害される末梢神経障害として捉えると、広義には「小径線維ニューロパチー (small fiber neuropathy)」の一群に入る。特発性小径線維ニューロパチーの一部は自己免疫性小径線維ニューロパチー²³⁾として、IVIgなどの免疫調整療法の対象になっている。実際、メイヨークリニックからのPOTS多数例の報告²⁴⁾では、大部分の患者に先行するウィルス感染があったと記述されている。われわれが経験したHPVワクチン接種後にPOTSを発症した4例では、本ワクチン接種が契機となって末梢性交感神経障害が発生した可能性も考えられる。

HPVワクチン接種後の副反応としての多彩な病態と治療法については図5にまとめた。

V 諸外国の状況

HPVワクチンであるGardasil[®]接種後の四肢の痛みやPOTSを含む交感神経障害に関する症例報告は散見される²⁵⁾²⁶⁾。またコロンビアにおいてGardasil[®]を受けた女兒が高頻度に失神を起こすことが社会問題となっていることがインターネット上に掲載されている。また、デンマークからGardasil[®]の接種後の副反応と考えられる53例の報告があった²⁷⁾。主な症状は起立性調節障害、重度の頭痛、高度な疲労感、消化管運動障害、広範囲の心因性疼痛、認知機能障害であり、その発生機序は末梢性交感神経障害であると記述され

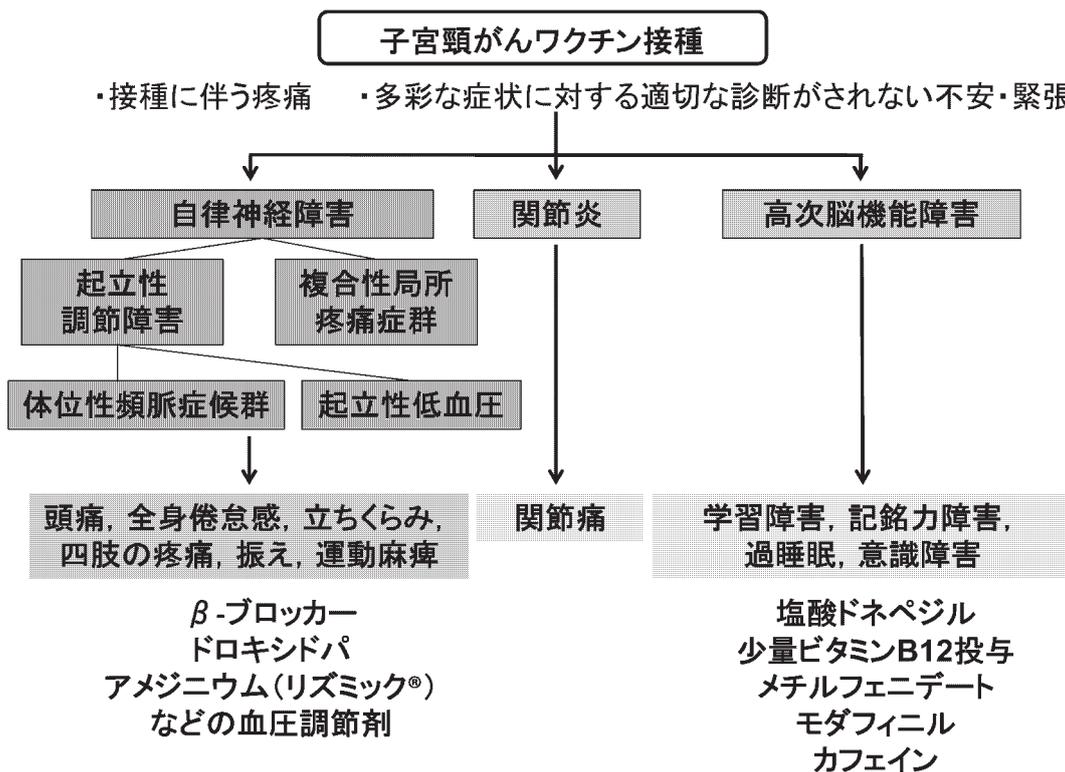


図5 子宮頸がんワクチン接種後の多彩な症状の病態と治療薬剤の模式図

ている。我々の先の報告²⁸⁾と同一である。

VI 今後の展望

「子宮頸がんで毎年2,000～3,000名の日本人が死亡しており、子宮頸がんワクチンの接種で一定数の重篤な副反応患者が出現しても、その数は年間に子宮頸がん死亡する患者に比べるとずっと少ないのだから、一日も早く子宮頸がんワクチン接種を再開すべきである」「日本人女性が子宮頸がんワクチンを接種する権利を奪うべきではない」という意見を耳にするが、少なくとも前者の意見には論理の飛躍がある。これはHPVの感染を防止するためのワクチンであって、本ワクチンの接種で日本人女性が子宮頸がんにならないという保証はどこにもない。子宮頸がん発生の頻度が減少するであろうという意見が正解であると思われる。一方で、このワクチン接種が影響したと疑われる種々の副反応が被接種者に出現している現実も直視すべきである。実際に、起立性調節障害、無月経など思春期に多い病態であり、HPVワクチン接種の対象年齢と重なるため、ワクチン接種と関係なく偶発的に出現している可能性は否定できない。しかしながら、学習障害に関してはワクチン接種後脳症を疑っている専門医の意見もある。

日本医師会から2015年8月に副反応の詳細と対応を盛り込んだ「HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き」²⁹⁾が発行された。日本産婦人科学会、日本小児科学会、日本神経学会などの関連学会を通じて、このような副反応を訴える患者が多数存在することや、こうした患者を診察する機会がある医師に周知を徹底する必要がある。2015年1月に開催された厚生労働省の専門部会は「子宮頸がんワクチン接種後の重篤な副反応を呈している患者には器質的な病変はなく、すべて機能的異常である。またその病像は心理的、社会的要因が影響した身体症状である」と結論付けた。すなわち、女兒らの症状が原因不明で多様性・変動性に富むことから「心因性」と結論したが、この見解には強い疑義が生じていた。実際に我々は末梢性の交感神経障害が存在することを見出したが、ワクチン成分とこの症状の因果関係があるかは不明である。女兒、その家族は医療関係者にワクチン接種後に生じた症状とワクチン接種との因果関係の有無を訊ね、症状に対する治療を希望したが、ほとんどの医療者はこのような事態が起こりうるはずはないと、適切な対応をとることができなかった。確かに罹患している女兒の症状は思春期に多くみられる症状であり偶発合併の可能性も十分あったのではないかと推測するが、

個々の女兒に関して言えば因果関係は問題ではなく、症状に対して耳を傾ける姿勢や、適切な診察が必要であったのではないかと思う。そのような点では器質的疾患が契機にはなっているが、心理的、社会的要因が症状の増悪に影響していることには同意する。接種を契機に難治性疼痛、学習障害が出現するという心配・不安は極限に達しており、学校現場もその対応に困惑しているのが実情である。ワクチン接種再開を押し進めても、これらの不安を取り除くことが出来るまでは、

WHOがワクチンの安全性を訴え、接種を推進したとしても、本邦での再開は困難と考えられる。今後副反応を訴えている患者の長期予後の解析や、副反応の発生機序の分子レベルからの解明が望まれる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲下さった本研究の責任者である脳神経内科、リウマチ・膠原病内科教授の池田修一先生にこの場を借りて深謝いたします。

文 献

- 1) The future II study group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 356: 1915-1927, 2007
- 2) Jeurissen S, Makar A: Epidemiological and economic impact of human papillomavirus vaccines. *Int J Gynecological Cancer* 19: 761-771, 2009
- 3) Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P: Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 63: 127-133, 1995
- 4) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwarra S, Masutani S, Ishizaki Y, Matsushima R, Shiokawa H, Shiota M, Ishitani N, Kajiura M, Honda K: Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* 51: 169-179, 2009
- 5) Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 8: 326-331, 2007
- 6) 柴田政彦: 本邦のCRPS判断指標. 眞下 節, 柴田政彦(編): 複合性局所疼痛症候群CRPS (complex regional pain syndrome), p 68, 真興交易株式会社医書出版部, 東京, 2009
- 7) Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, Gayles R, Rudin N, Bhugra MK, Stanton-Hicks M: Extensive validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 81: 147-154, 1999
- 8) Schwartzman RJ, Kerrigan J: The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 40: 57-61, 1990
- 9) Jankovic J: Post-traumatic movement disorders: central and peripheral mechanisms. *Neurology* 44: 2006-2014, 1994
- 10) Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R: Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 120: 235-243, 2006
- 11) Ochoa JL, Yarnitsky D: The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoaesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain* 117: 185-197, 1994
- 12) Van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreëls-Festen A, Gabreëls F, Goris RJA: Complex regional pain syndrome type I (RSD). Pathology of skeletal muscle and paripheral nerve. *Neurology* 51: 20-25, 1998
- 13) Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, Benarroch EE, Shen WK, Schondorf R, Suarez GA, Rummans TA: Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology* 45 (suppl 5): S19-S25, 1995
- 14) Stewart JM: Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 48: 218-226, 2000
- 15) Karas B, Grubb BP, Boeth K, Kip K: The postural orthostatic tachycardia syndrome: a potentially treatable cause of chronic fatigue, exercise intolerance, and cognitive impairment in adolescents. *Pacing Clin Electrophysiol* 23: 344-351, 2000

- 16) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A : The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 121 : 953-959, 1994
- 17) 三羽邦久 : 慢性疲労症候群の病因としての小心症候群. *臨床生理* 38 : 229-234, 2008
- 18) Yonee C, Toyoshima M, Magaki Y, Kodama Y, Hayami H, Takahashi Y, Kusunki S, Uchibori A, Chiba A, Kawano Y : Association of acute cerebellar ataxia and human papilloma virus vaccination : a case report. *Neuropediatrics* 44 : 265-267, 2013
- 19) Gherardi RK, Coquet M, Bélec L, Chariot P, Moretto P, Figarella-Branger D, Cherin P : Macrophagic myofasciitis : a reaction to intramuscular injections of aluminium-containing vaccines [abstract]. *J Neurol* 246 Suppl 1 : I/19, 1999
- 20) Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, Ranoux D, Pelletier J, Figarella-Branger D, Dranel B, Maisonnobe T, Conquet M, Degos JD, Gherardi RK : Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain* 124 : 974-983, 2001
- 21) Souayah N, Michas-Martin PA, Nasar A, Krivitskaja N, Yacoub HA, Khan H, Qureshi AI : Guillain-Barré syndrome after Gardasil vaccination : data from vaccine adverse event reporting system 2006-2009. *Vaccine* 29 : 886-889, 2011
- 22) Wildemann B, Jarius S, Hartmann M, Regula JU, Hametner C : Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus. *Neurology* 72 : 2132-2133, 2009
- 23) Oaklander AL, Klein MM : Evidence of small-fiber neuropathy in unexplained, juvenile-onset, widespread pain syndromes. *Pediatrics* 131 : e1091-e1100, 2013
- 24) Thieben MJ, Sandroni P, Sletten DM, Benrud-Larson LM, Fealey RD, Vernino S, Lennon VA, Shen WK, Low PA : Postural orthostatic tachycardia syndrome : the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 82 : 308-313, 2007
- 25) Martínez-Lavín M : Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papilloma virus vaccination. *J Clin Rheumatol* 20 : 392-393, 2014
- 26) Blitshteyn S : Postural tachycardia syndrome after vaccination with Gardasil. *Eur J Neurol* 17 : e52, 2010
- 27) Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J : Suspected side effect to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J* 62 : pII : A5064, 2015
- 28) Kinoshita T, Abe R, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S : Peripheral sympathetic nerve dysfunction in Japanese adolescent girls after immunization of human papillomavirus vaccines. *Intern Med* 53 : 2185-2200, 2014
- 29) 公益社団法人日本医師会／日本医学会作成 : HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き. 1-19, 2015
(H 28. 3. 24 受稿)