別添１

研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究

平成28年度　　総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 修一

平成29(2017)年 3月

目　次

Ⅰ．総括研究報告
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究 ---------- 1
池田 修一（信州大学医学部附属病院　特任教授）

II. 分担研究報告

1、改訂診断基準を用いた子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状の実態調査 ---------- 4
池田 修一（信州大学医学部附属病院　特任教授）

2、子宮頸がんワクチン接種後に生じた運動麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激治療（rTMS）併用リハビリテーションの検討 ---------- 7
池田 修一（信州大学医学部附属病院　特任教授）

3、東北大学病院神経内科における診療実態 ---------- 8
青木 正志（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科）

4、子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討 ---------- 10
神田 隆（山口大学神経内科）

5、子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2016年当科受診例のまとめ ---------- 13
楠 進（近畿大学医学部神経内科）

6、子宮頸がんワクチン接種歴のある若年女性にみられた神経症状に関する自律神経および高次大脳機能の評価 ---------- 14
桑原 聡（千葉大学医学部附属病院神経内科）

7、子宮頚がんワクチン接種後神経障害の病状、病態、治療についての研究 ---------- 15
髙嶋 博　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経内科・老年病学）

8、ヒトパピローマウイルスワクチン接種後障害の病像と問題点 ---------- 17
西川 典子（愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学）

9、子宮頸がんワクチン接種後に生じた頭痛に関する治療に関する研究 ---------- 19
平井 利明（東京慈恵会医科大学神経内科）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ---------- 20

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

総括研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究

研究代表者　池田修一　信州大学医学部附属病院難病診療センター

研究要旨
HPV ワクチン接種後副反応のわが国の実態をより正確に把握するために、厳格な診断基準を独自に作成して調査した。同ワクチン初回接種は 2010 年 5 月から 2013 年 4 月までの期間であり、症状発現は 2010 年 10 月から 2015 年 10 月までであった。子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断する際には他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。新規治療法候補として、免疫吸着、硬膜外酸素注入療法が揚げられた。
今回、新規治療法として免疫吸着、硬膜外酸素注入療法の有用性が症例報告段階として示された。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名
池田 修一　（信州大学医学部附属病院　特任教授）
青木 正志　（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 神経内科 教授）
神田　　隆　（山口大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
楠　　進　（近畿大学医学部神経内科 教授）
桑原　　聡　（千葉大学医学部附属病院神経内科 教授）
塩沢 丹里　（信州大学医学部産科婦人科 教授）
髙嶋　　博　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経内科・老年病学 教授）
西川 典子　（愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科学 准教授）
平井 利明　（東京慈恵会医科大学神経内科　講師）

A．研究目的

本研究班では i） 神経内科専門医から成る全国診療ネットワークを形成して、患者登録と詳しい実態調査を行う、ii） 病原性自己抗体と感受性遺伝子を含めた病態解明、特に脳障害と HLA geno-type との関連を明らかにする、iii） 血液浄化療法（免疫吸着）、大脳磁気刺激療法を含めた新規治療法の開発を行う、iV） 疾患モデルマウスを作成して、その病態解明を行う、の四項目を掲げた。

B．研究方法

HPVワクチン接種後副反応に関しては、診察希望のある患者さんをできるだけ速やかに診察して、個々の症状の発生時期と頻度を検討した（池田、青木、楠、神田）。特に脳症状がある患者では高次脳機能検査（WAIS-III、TMT試験）、脳SPECTを行い、発生機序を検討した（高嶋、桑原、池田）。新規治療法として、大脳磁気刺激を併用したリハビリテーション、免疫吸着、脊髄硬膜外酸素注入療法を施行して、その効果を客観的指標で評価した。（桑原、高嶋、平井）。成因に関しては疾患感受性遺伝子の一候補としてHLA geno-typeと臨床像を対比した（高嶋、池田）。本病態の詳細を解析するための疾患モデルとして、信州大学においてNF-κBp50欠損マウスに対してHPV、B型肝炎、インフルエンザのワクチンをそれぞれ個別に接種して、血清中の自己抗体の検出と脳・末梢神経を病理組織学的、免疫化学的に検索することを計画した。

C．研究結果

・研究代表者（池田修一）

(1) 2013年7月～2016年12月までの間にHPV

ワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した162名の女性を改訂診断基準で検討した結果、確実例は30例、疑い例は42例であった。これらの確実と疑いを含む診断例72例において、初回接種は13.6±1.6(11-19)歳、症状発現は14.4±1.7(12-20)歳で初回接種から症状発現までの期間は319.5±344.3(1-1532)日であった。また、ワクチン初回接種は2010年5月から2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月から2015年10月までであった。

(2) HLA-class II 遺伝子の解析を42名に対して施行した。この中で14名が脳症状ありで、残り28名は四肢の症状が主体であった。全体群、症状別群の検討で、HLAの特定のgeno-typeとの相関関係を見出させなかった。

(3) 新規治療として四肢の運動麻痺に対して大脳磁気刺激を併用したリハビリテーションを 2 名に試みた。上肢運動野の刺激では上肢麻痺の改善が得られたが、下肢運動野の刺激では１例に下肢に痙攣様運動が誘発されて、中止せざるをえなかった。

・研究分担者(高嶋　博)

(1) 2012～2016 年に HPV ワクチン接種後神経障害で受診した女性は 38 名であり、主な症状は頭部・四肢の疼痛、自律神経障害、四肢の運動麻痺、高次脳機能障害であった。

(2) 皮膚生検では 63%の被検者に表皮内神経密度の低下があり、70%で脳 SPECT 画像にて多発性の血流低下部位を認めた。HLA geno-typing では 32 名中 27 名で DPB1*0501 allele を有していた。

(3) 治療はステロイドが 20 中 8 名で若干の効果あり、免疫吸着が 18 名中 13 名で効果があった。

・研究分担者(桑原　聡)

(1) 2015 年 3 月～2016 年 12 月までに HPV ワクチン接種後神経障害で受診した女性は 10 名であり、自律神経機能検査では4名に体位性起立頻脈症候群(POTS)を、脳 SPECT 画像では 9 名に血流低下を、7 名に高次脳機能検査で異常がみられた。

(2) 免疫吸着を含む免疫調整療法を 6 名に施行し、治療前後で評価した 4 名中 3 名で症状と脳SPECT画像の改善が得られた。

・研究分担者(平井利明)

(1) HPV ワクチン接種後の慢性頭痛・光過敏の病態改善を目的に、硬膜外酸素注入療法(EOI)を施行して、その有用性を評価した。2015 年 3 月～2016 年 5 月の間に施行した 10 名中 7 名で頭痛が 5 割以上軽減し、up and go test、握力検査、行動記憶検査にて有意な改善が得られた。

・研究分担者(神田　隆)

(1) 2013 年 10 月～2016 年 12 月の間に HPV ワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は 14 名(本年度の新規患者は 1 名)、この中の 11 名が難治性疼痛を訴え、9 名が学校生活に支障があった。

・研究分担者(楠　進)

(1) 2016 年 1 月～2016 年 12 月の間に HPV ワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は 5 名であった。四肢の疼痛に加えて多発性関節炎、てんかんなど多彩な症状がみられたが、ワクチン接種との関連は不明であった。

・研究分担者(青木正志)

(1) 2016 年 1 月～2016 年 12 月の間に HPV ワクチン接種後副反応疑いで受診した女性は 3 名であった。

・研究分担者(西川典子)

(1) 2016 年 1 月～2016 年 12 月の間に conversion disorder と診断した 10 歳代患者は 6 名（男女各 3 名）であり、その中の 2 名に HPV ワクチン接種があった。また同2名には過剰睡眠がみられた。

・研究分担者(塩沢丹里)

(1) 疾患モデルマウスの作成に関しては、NF-κBp50欠損マウスを用いて行う予定であった実験計画を大幅に見直す必要が生じたため、今年度は進捗しなかった。

D．考察

子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態については、これらの症状発現と同ワクチン接種との直接的な因果関係は証明されていない。今回の調査では子宮頸がんワクチン接種時期と同ワクチンの副反応が疑われている症状の発現時期はかなり重複していた。

また直近の１年以上の期間において、新規に副反応症状を呈している女性患者は殆どいないと推測される。一方、子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態は多彩であり、本病態と診断する際には他疾患との鑑別を慎重に行うことが重要である。

今回、新規治療法として免疫吸着、硬膜外酸素注入療法の有用性が症例報告段階として示されたが、両治療法については今後、その適応を含めてさらなる検討を要する。

Ｅ．結論

1. 子宮頸がんワクチン接種後の副反応と言われている病態について、本研究班が掌握している実態をまとめた。

2. 同病態に対する新規治療法候補として、免疫吸着、硬膜外酸素注入療法が揚げられる。

Ｆ．健康危険情報

特になし。

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

改訂診断基準を用いた子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状の実態調査

研究分担者　池田 修一　信州大学医学部附属病院難病診療センター
日根野 晃代

研究要旨
HPVワクチン接種後副反応のわが国の実態をより正確に把握するために、厳格な診断基準を独自に作成して調査した。同患者の発現はおよそ2010年10月から2015年10月までであったと推測される。

A. 研究目的

子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種後の副反応として、手足の振えや難治性疼痛、運動麻痺、高次脳機能障害など多彩な症状が報告されている。これらの病態解明、治療法の確立のためには発症時期、症状、検査所見を踏まえて、全体像の把握が必要である。

B. 研究方法

2013年3月から2016年12月までHPVワクチン接種後副反応疑いで当院を受診した163例において、改訂診断基準（別表）で除外された43例を除いた120例（サーバリックス83例、ガーダシル31例、不明6例でワクチン接種時期と症状発現時期を検討した。
（倫理面への配慮）
所属施設の倫理委員会の承認を得て実施。

C. 研究結果

診断基準で症状5項目以上、検査所見3項目以上を満たす確実例は30例、症状5項目以上、検査所見3項目未満の疑い例は42例であった。これらの確実と疑いを含む診断例72例において、初回接種は13.6±1.6(11-19)歳、症状発現は14.4±1.7(12-20)歳で初回接種から症状発現までの期間は319.5±344.3(1-1532)日であった。また、症状発現の時期はワクチン1回目接種後12例（16.7%）、2回目接種後21例（29.2%）、3回目接種後38例（52.8%）であった。

ワクチン初回接種は2010年5月から2013年4月までの期間であり、症状発現は2010年10月から2015年10月までで、ワクチン接種から約8か月程度遅れて症状発現のピークがみられた。2015年10月を最後に新規の副反応発症例は見られていない（図）。

D. 考察

HPVワクチン接種後副反応の厳格な診断基準を作成したことで、わが国の本障害の実態がより正確に把握されたと考えられる。

E. 結論

HPV ワクチン接種後副反応を呈する。新規患者は最近の１年間、ほとんど出現していない。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe R, Kinoshita T, Hineno A, Ikeda S. Monoarthropathy or polyarthritis in adolescent japanese girls who received immunization with the human papillomavirus vaccine. Scientific Research Publishing. 5:109-114.2016.
2. 池田修一. 子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態. 神経治療. 33:32-39,2016.
3. 池田修一. 子宮頚がんワクチンの副反応と神経障害. NEUROINFECTION. 21:1-32016.
4. 池田修一. 特集Ⅱヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：神経内科医の立場から. 神経内科. 85：528-535,2016.

2. 学会発表

1. 尾澤一樹,木下朋実,日根野晃代,池田修一. 子宮頸がんワクチン接種後の女児に出現する高次脳機能障害の検討. 第113回日本内科学会総会・講演会. H28.4.15-17.東京.

2. 池田修一,日根野晃代,木下朋実,尾澤一樹,阿部隆太,関島良樹. 子宮頚がんワクチン接種後副反応疑いで受診した女児でみられた明確な神経疾患. 第56回日本神経学会学術大会. H28.5.18-21.神戸.
3. 尾澤一樹,木下朋実,日根野晃代,石原早紀子,池田修一. 子宮頚がんワクチン接種後の女児に出現する高次脳機能障害の検討. 第56回日本神経学会学術大会. H28.5.18-21.神戸.
4. 日根野晃代,尾澤一樹,小川由香,阿部隆太,池田淳司,木下朋実,関島良樹,池田修一. 子宮頚がんワクチン接種後副反応を訴える女児で認められるてんかん性異常の検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会. H28.10.21-22.金沢.
5. 池田修一,日根野晃代,吉長恒明,古庄知己,関島良樹,加藤博之. 子宮頚がんワクチン接種後副反応疑いで受診し，染色体異常が発見された XXXX症候群の一例. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会. H28.10.21-22.金沢.

2) 海外

口頭発表 0件
原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 0件
そのうち主なもの

H. 知的所有権の出願・取得状況 なし

表：Diagnostic criteria for suspected adverse effects after HPV vaccination

I. Prerequisite
1. At least one exposure to HPV vaccination
2. No abnormality of physical or psychological condition before HPV vaccination
3. Appearance of clinical manifestations after HPV vaccination

II. Major symptoms
1. Prolonged general fatigue (lasting for more than 4 weeks)
2. Chronic headache, especially after standing up
3. Widespread pain (moving joint pain, limb pain or myalgia)
4. Limb shaking (tremor or myoclonus like)
5. Dysautonomic symptoms (orthostatic fainting, postural orthostatic tachycardia, or abnormal bowel movement)
6. Motor dysfunction (frequent sudden falls, limb weakness or paralysis, gait disturbance)
7. Abnormal sensation (coldness in limbs, limb paresthesia, photophobia)
8. Sleep disturbance (hypersomnia, insomnia)
9. Learning disability (memory impairment, difficulties in concentration, verbal dyspraxia)
10. Menstrual abnormality (amenorrhea, hypermenorrhea, irregular menstruation)

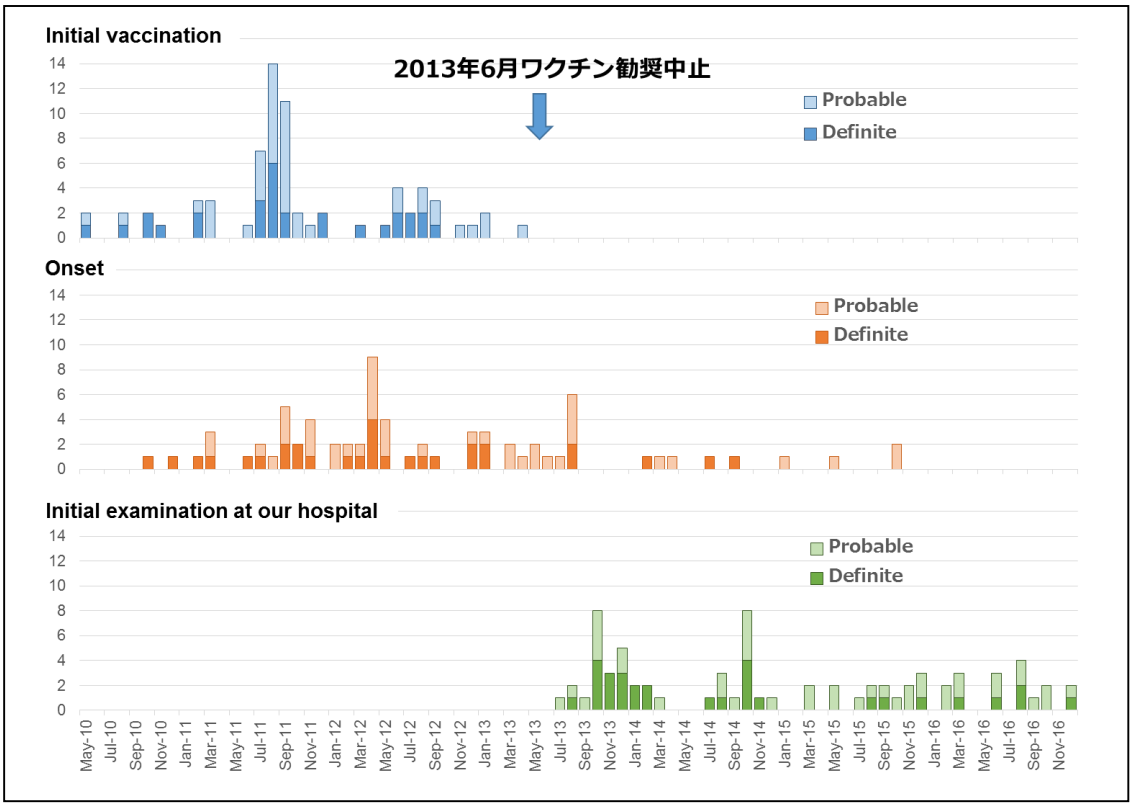
III. Objective findings
1. Persistent hypotension
2. OH or POTS shown by Schellong test
3. Decreased skin temperature
4. Peripheral plateau pattern in digital plethysmogram
5. Decreased cognitive function test
6. Decreased regional cerebral blood follow in brain SPECT

IV. Exclusion
1. Abnormality in routine blood laboratory data
2. Conditions compatible with diagnostic criterion of other diseases (juvenile idiopathic arthritis, epilepsy, autism spectrum disorder, et al.)
3. HPV vaccination after 30 years of age

*Definite case: More than five of 10 major symptoms + more than three of 6 objective findings + no exclusive conditions

**Probable case: More than five of 10 major symptoms + no exclusive conditions

図


Initial vaccination
2013年6月ワクチン勧奨中止
Probable
Definite
Onset
Probable
Definite
Initial examination at our hospital
Probable
Definite
0
2
4
6
8
10
12
14
May-10
Jul-10
Sep-10
Nov-10
Jan-11
Mar-11
May-11
Jul-11
Sep-11
Nov-11
Jan-12
Mar-12
May-12
Jul-12
Sep-12
Nov-12
Jan-13
Mar-13
May-13
Jul-13
Sep-13
Nov-13
Jan-14
Mar-14
May-14
Jul-14
Sep-14
Nov-14
Jan-15
Mar-15
May-15
Jul-15
Sep-15
Nov-15
Jan-16
Mar-16
May-16
Jul-16
Sep-16
Nov-16

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた運動麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激治療（rTMS）併用リハビリテーションの検討

研究分担者　池田修一　信州大学医学部附属病院難病診療センター
片井　聡　リハビリテーションセンター鹿教湯病院神経内科

研究要旨
子宮頸がんワクチン接種後に生じた運動麻痺に対するrTMS併用リハビリテーションを2例に試みた。1例では効果があったが、他の1例では本治療後下肢の震えが生じたので、研究を中止した。

Ａ．研究目的
子宮頸がん予防（HPV）ワクチン接種後の副反応として、四肢の特異な運動麻痺が、出現する。この麻痺は従来の神経解剖学的概念では説明が困難であり、また有効な治療法がない。本研究では新たな試みとして反復経頭蓋磁気刺激治療（rTMS）併用リハビリテーションの有用性を検討した。

Ｂ．研究方法
両下肢麻痺を主症状とする18歳と右上下肢麻痺を主症状とする19歳の女性を対象に磁気コイルで、大脳一次運動野を刺激し、その後、リハビリテーションを行った。期間は１クール２週間の予定あった。

（倫理面への配慮）
所属施設の倫理委員会の承認を得て実施。

Ｃ．研究結果
19歳女性では右上下肢麻痺の改善が得られた。しかし18歳女性では本治療の１クール終了後に両下肢の強い振るえが出現した。

Ｄ．考察
２例にrTMS併用リハビリテーションを試みたが、１例で本治療後両下肢の強い振るえが出現した。副反応を否定できないため、本研究は中止した。

Ｅ．結論
子宮頸がんワクチン接種後に生じた運動麻痺に対する rTMS 併用リハビリテーションの試みは一定の成果が得られなかった。

Ｆ．研究発表
1.　論文発表

1. 池田修一. ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：神経内科医の立場から.神経内科 85:528-535, 2016.

2. 池田修一.子宮頸がんワクチン関連の神経徴候とその病態.　神経治療 33: 32-39, 2016.

2.　学会発表
（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3.その他
なし

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

東北大学病院神経内科における診療実態

研究分担者　青木正志　(東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座　神経内科)
研究協力者　菊池昭夫、中島一郎
(東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座　神経内科)

研究要旨
【目的】平成 28 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。またその病態を検索する。
【方法】上期間内に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は 3 名であった。
【結果】平成 27 年 4 月 1 日から 12 月までは 4 名の症例が外来受診された。平成 28 年 1 月以降は 3 名であったが 1 月に 1 名、2 月に 2 名であり、3 月以降の受診者はいない。
【結語】継続して注意深い診療をしていく必要がある。また本病態解析のための、患者血清中の脳炎関連自己抗体の測定システム作成に着手した。

A.研究目的

平成27年4月から「子宮頸がんワクチン接種後の神経障害に関する治療法の確立と情報提供についての研究班」（池田班）に参加をして、当院婦人科と共にヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関となった。平成28年1月1日から同年12月31日までの東北大学病院神経内科における子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた患者の診療実績を調査する。また本病態の成因を検索する。

B.研究方法

平成 28 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日に当科へ紹介となった子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑いの患者は 3 名であった。

(倫理面への配慮)
患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を行っている。

C.研究結果

Ⅰ.症例提示

症例１
18歳女性　3年前にワクチン接種。約１年前から四肢でピクつきを感じるようになり当科へ紹介となる。当科受診時には神経学的所見には問題なし、四肢遠位部で発汗亢進あり。甲状腺機能などに異常なし。紹介元の医療機関へフォローを依頼した。

症例２
18歳女性　平成25年5月にワクチン接種の後から胸部圧迫感が出現。平成26年4月からはめまい感（浮動感）が出現した。当科受診時、神経学的所見に問題なし。頭位変換時に20秒程度のめまいが誘発された。良性発作性頭位めまい症疑いと診断し、生活指導などを行い、紹介元の医療機関へフォローを依頼した。

症例３
16歳女性　〇〇大学病院精神科に過眠症疑いとして通院中。ワクチン接種との関連に

ついて紹介あり。神経学的所見は両下肢腱反射亢進のみ。同科で引き続き加療を継続してもらうことになった。

Ⅱ.病態解析研究

患者血清中の脳炎関連自己抗体を検出すべく、ELISAを用いたシステムを作成中であるが、現時点では結果として報告できる成果を得ていない。

C. 考察

平成27年4月1日から12月までは4名の症例が外来受診された。平成28年1月以降は3名であったが1月に1名、2月に2名であり、3月以降の受診者はいない。神経学的所見でも明らかな異常は指摘できない。脳脊髄液検査の希望なし。

Ｅ.結論

継続して注意深い診療をしていく必要がある。

Ｆ.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

子宮頸癌ワクチン接種後の副反応の特徴および治療法の検討

研究分担者　　神田　隆　（山口大学大学院医学系研究科神経内科学）

研究要旨

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し，日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され，社会的関心が高くなっている．本研究では当院に来院した症例について，その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した．対象は子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え，2013 年 10 月～2016 年 12 月の期間に当科を受診した 14 例（全例女性）で，受診時の年齢は 15 歳~22 歳であった．子宮頸癌ワクチンとして 11 例がサーバリックス®，3 例はガーダシル®を接種されていた．症状出現は接種当日～36 ヵ月後であり，14 例中 11 例で何らかの疼痛（関節痛 3 例，頭痛 7 例，腹痛 1 例）があり，全身倦怠感は 4 例でみられた．3 例で筋力低下や感覚障害の神経所見を認めたが，その他の症例では他覚的な神経所見の異常ははっきりしなかった．　14 例中 1 例では，下記の通り免疫治療を行った．

（症例）18 歳時にサーバリックスを接種し，接種当日から関節痛，微熱，全身倦怠感がみられた．疼痛は変動しながらも続き，2 回目の接種後から関節痛は全身に拡大し，疼痛が著明であるため歩行不能となった．各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった．末梢神経伝導検査では F 波を含め異常はなかったが，針筋電図では近位筋優位に高振幅の MUP がみられかつ干渉が不良であり，再支配を伴った神経原性変化と考えられた．頭部および脊髄造影 MRI では異常はみられなかった．血液検査では炎症反応の上昇はなかった．脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた．血清中，脳脊髄液中ともに GluR 抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し，ステロイドパルスを 1 クール，その後トリプトファンカラムを 2 次カラムに使用した免疫吸着療法を 3 クール施行した．治療により痛みは半分程度になり，短距離の歩行が可能となった．アザチオプリンの内服を追加したが，約 3 ヵ月で疼痛が再燃し，定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している．子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は，以前から報告されているように疼痛が主体であり，その性状は多彩であった．各種検査から免疫学的機序が想定され，免疫治療に反応する症例が存在し，寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった．

A. 研究目的

子宮頸癌ワクチンの接種後に多彩な副反応が出現し，日常生活や学校生活に支障をきたす例が報告され，社会的関心が高くなっている．本研究では診断，治療を目的として当院に来院した症例について，その臨床像の特徴と免疫治療の可能性について検討した．

B. 研究方法

子宮頸癌ワクチン接種後に何らかの症状を訴え，2013 年 10 月～2016 年 12 月の期間に当科を受診した 14 例（全例が女性）において，自覚症状の内容および神経学的所見を確認した．

（倫理面への配慮）

症例のプライバシーが損なわれることがないよう，十分に配慮して情報の分析を実施した．

C. 研究結果

受診時の年齢は 15 歳～22 歳であった．子宮頸癌ワクチンとして 11 例がサーバリックス®，3 例はガーダシル®を接種されていた．発症は接種当日～36 ヵ月後であり，症状としては 14 例中 11 例で何らかの疼痛（関節痛 3 例，頭痛 7 例，腹痛 1 例）の訴えがありもっとも多かった．9 例で学校生活に支障があった．3 例で筋力低下や感覚障害などの神経所見を認めたが，その他の症例では他覚的な神経所見の異常は明らかではなかった．14 例中 1 例では下記の通り免疫治療を行った．

（症例）21 歳女性．18 歳時にサーバリックスを接種し，接種当日から関節痛，微熱，全身倦怠感がみられた．疼痛は変動しながらも続き，2 回目の接種後から関節痛は全身に拡大し，疼痛が著明であるため歩行不能となった．各種検査では自律神経障害を示唆する所見は認めなかった．末梢神経伝導検査では F 波を含め異常はなかったが，針筋電図では近位筋優位に高振幅の MUP がみられかつ干渉が不良であり，再支配を伴った神経原性変化と考えられた．頭部および脊髄造影 MRI では異常はみられなかった．血液検査では炎症反応の上昇はなかった．脳脊髄液検査で蛋白の上昇が認められた．血清中，脳脊髄液中ともに GluR 抗体が検出されたため免疫学的機序を想定し，ステロイドパルスを 1 クール，その後トリプトファンカラムを 2 次カラムにした免疫吸着療法を 3 クール施行した．治療により痛みは VAS スコアで半分程度になり，短距離の歩行が可能となった．アザチオプリンの内服を追加したが，約 3 ヵ月で疼痛が再燃し，定期的に免疫吸着療法を施行することで寛解を維持している．

D. 考察

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応は，以前から報告されているように疼痛が主体であり，その性状は多彩であった．神経学的所見で他覚的な異常がみられることは少ない一方で，脳脊髄液蛋白の上昇や GluR 抗体の存在から免疫学的機序が想定され，免疫治療に反応する症例が存在した．寛解状態の維持のためには定期的な免疫吸着療法が必要であった．

E. 結論

子宮頸癌ワクチンの接種による副反応の中には，免疫学的機序が想定され，免疫治療に反応する症例が存在する．

F. 研究発表

1. 論文発表：なし

2.学会発表：なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良：2016年当科受診例のまとめ

研究分担者　　楠 進　　(近畿大学医学部神経内科教授)

研究要旨
子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたした症例について、2016年における当科での診療経験をまとめた。子宮頸がんワクチン接種後の体調不良を訴える症例の症状は多様であるが、痛みがみられる頻度は高かった。またワクチン接種以前から罹患していた疾患が増悪する場合もあった。子宮頸がんワクチン接種と体調不良の関連については、疫学的検討を含めた今後の詳細な検討が必要である。

A.　研究目的

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良について、2016年における当科の経験をまとめる。

B.　研究方法

子宮頸がんワクチン接種後に体調不良をきたし、2016 年 2 月～12 月に当科に紹介された 5 例について、臨床的特徴を検討した。

（倫理面への配慮）

通常の診療の記録を後方視的に検討したものであり、倫理面の問題はないと判断した。個人情報保護には特段の配慮を行った。

C.　研究結果

患者は19歳から22歳の女性で、症状出現は子宮頸がんワクチンの3回目接種前あるいは接種後数か月以内であった。症例１は腹痛・倦怠感、症例２は両膝の関節炎と右上肢の疼痛・腫脹・熱感、症例３は頭痛と立ちくらみ、症例４は両側踵と顔面の痛みと意識消失、症例５は頭痛・微熱・皮疹・関節痛がみられた。いずれの症例も、受診時の神経学的診察では特記すべき神経学的所見はみられなかった。症例２ではCRPと血沈の軽度上昇とMRIでの両膝の関節液貯留がみられ、他院で関節リウマチに準じた治療が行われ、改善がみられている。症例４では脳波でspike & waveがみられ、幼稚園の頃にデパケンを投与されたとのことであった。症例５は血液検査では特記すべき所見はみられなかった。

D.　考察

症例２は関節炎をきたす何らかの炎症性の病態が考えられ、症例５も炎症性の病態の可能性がある。どちらもワクチン接種との関連は不明である。症例２はワクチン接種前からバセドウ病の既往があり、元々炎症性の病態が存在したことも考えられる。症例４の意識消失はてんかんと考えられ、ワクチン接種が原因の可能性は低いと考えられた。

E.　結論

子宮頸がんワクチン接種後の体調不良を訴える症例の症状は多様であるが、痛みがみられる頻度は高い。またワクチン接種以前から罹患していた疾患が時期的にワクチン接種後に増悪する場合もあると考えられる。子宮頸がんワクチン接種後の体調不良については、疫学的検討を含めた今後の詳細な検討が必要である。

F.　研究発表

なし

G.　知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種歴のある若年女性にみられた神経症状に関する自律神経および高次大脳機能の評価

研究分担者　桑原 聡　（千葉大学医学部附属病院神経内科教授）

研究要旨
子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を呈した症例について、各種生理学的検査および高次機能検査を行ない、体位性頻脈症候群と情報処理速度の低下を比較的高頻度に認めた。

A．研究目的

子宮頸がんワクチン接種後にみられる神経障害は、症状が多彩かつ経過が長期にわたること、脳MRI異常、血清学的異常などの検査所見に乏しいことが、病態の把握をより困難なものにしている。子宮頸がんワクチン接種後神経障害患者を自律神経機能、高次大脳機能の面から評価する。

B．研究方法

当科を2015年4月から2016年12月までに受診した、子宮頸がんワクチン接種後の神経障害が疑われた症例について、後方視的に臨床症状、各種生理学的検査および高次大脳機能検査（WAIS-□）の検討を行なった。

（倫理面への配慮）
個人情報に関する厳重な配慮を行った。疫学研究に関する倫理指針に基づき、研究を行なった。

C．研究結果

受診した18例のうち、他疾患と診断した3名を除く15例を対象とした。初診時年齢は中央値17歳（範囲16-20歳）、初回ワクチン接種から症状出現まで中央値10ヶ月（範囲0-46ヶ月）であった。
対象とした15例中10例で四肢の広範な痛み、9例で頭痛、睡眠障害、易疲労性および不随意運動、6例で立ちくらみや頻脈などの自立神経症状、6例で高次大脳機能障害の訴えを認めた。
また通学や就労などに影響があったのは 93%であった。生理学的検査では、12例中7例（58%）に異常を認め、最も多かった所見は体位性頻脈症候群（POTS: postural tachycardia syndrome）であった（12例中6例、50%）。
また高次機能検査（WAIS-Ⅲ）では9例中6例で処理速度低下を、2名で作動記憶の低下を認めた。

D．考察

子宮頸がんワクチン接種後にみられる神経障害が疑われる患者の一部において、自律神経機能検査および高次機能検査で異常を認めた。今後より多数例での検討が必要と考えられた。

E．結論

子宮頸がんワクチン接種後にみられる神経障害が疑われる患者において、自律神経機能および高次機能は比較的高頻度に障害されている可能性がある。

F．研究発表

1. 論文発表
   なし
2. 学会発表
   なし

G．知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし

平成 28 年度厚生労働科研費補助金
（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

子宮頚がんワクチン接種後神経障害の病状、病態、治療についての研究

研究分担者　髙嶋　博　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経内科・老年病学

研究要旨
近年子宮頚がんワクチン接種後に局所疼痛、関節痛、発熱などが継続し、その後運動障害、不随意運動、てんかん、感覚障害、思考能力の低下、学校への登校困難などが報告されている。当科を受診した患者についてその臨床的特徴と推測される病態、治療効果についてまとめた。これらの患者の多くが何らかの自己抗体陽性であり、SPECT検査では大脳の多発性の血流低下を認め、皮膚生検では表皮内の自律神経線維密度が低下していた。このことからワクチンの強いアジュバント効果により未知の自己抗体が誘導され、血液脳関門を通過して中枢神経や自律神経の障害を来している可能性を考えた。免疫学的機序が疑われたため、免疫吸着療法を行ったところ23例中15例で効果を認めた。今後のさらなる疫学的調査の継続と病態の解明、有効な治療法の開発、また発症に関連する因子などの解明が必要である。

A.　研究目的

子宮頚がんワクチン接種後に体中の痛みや自律神経症状、運動障害、精神症状、記憶学習障害などの多彩な神経症状が出現する例が有ることが知られている。本疾患に特徴的な臨床症状、検査所見を明らかにし、その病態や有効な治療法についても検討する。

B.　研究方法

2012 年～2016 年に当科を受診した 38 名の子宮頚癌ワクチン接種後の神経障害患者（12～21 歳：平均発症年齢 15.7 歳）を対象に、その臨床症状、各種抗体の出現の有無、画像検査、高次機能検査、皮膚生検での表皮内神経線維密度、治療効果などを検討した。

(倫理面への配慮)
これらの実験に使用する DNA 検体の使用については、鹿児島大学のヒトゲノム使用研究に関する倫理委員会で承認され、使用目的(遺伝性神経疾患の遺伝子診断検査、研究目的での原因検索の施行および厳重な保存)について患者または家族全員に十分に説明し、文書で遺伝子検査、免疫検査、カルテ情報の収集、結果発表に関する同意を得ている。

C.　研究結果

89%の患者で頭部、四肢体幹の非特異的な疼痛を認めた。47%以上で記憶障害、不隠などの高次機能障害や精神症状、74%以上で起立性低血圧、pots、発汗障害、発作性頭痛などの自律神経症状、71%以上で脱力などの運動障害を認めた。測定した患者の 38%で何れかの抗ガングリオシド抗体が陽性であり陽性患者のうち 85%で運動障害を認めた。測定した患者の 26%で抗 ganglionic AChR 抗体が陽性であり、その内 89%では何らかの自律神経障害を認めた。測定した患者の 78%の患者で髄液 GluR 抗体が陽性であり、その内 71%で何らかの精神症状を認めた。その他の自己抗体は抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、PR3-ANCA、抗 NMDA-NR2 抗体、抗 GluR 抗体、抗カルジオリピン抗体、抗 Ach-R 抗体などが見られた。皮膚生検では 63%の患者で表皮内神経線維密度の低下を認めた。SPECT では 70%の患者で大脳に多発性の血流低下部位を認めた。頭部 MRI では 2 例の患者で大脳白質の散在性の病変を認めた。

上記自己抗体の存在や SPECT 所見から病態として、抗体が関わる慢性炎症性再発性脳炎が想定されたため、類似病態の AQP4 抗体陽性の視神経脊髄脳炎に準じて治療を行った。治療はステロイド治療、免疫吸着療法、免疫抑制剤投与を行った。ステロイド治療

の効果は限定的で、満足する治療効果は得られなかった。免疫吸着療法は、施行した 23 例中 15 例で何らかの効果を認め、8 例では mRS2 以上の改善が得られた。しかし症状改善後にも多くの症例で症状の再燃を認めたため、維持療法としてアザチオプリンを使用した。アザチオプリンを十分に増量できた例では再発抑制効果があった。

D.　考察

臨床症状では頭痛などの疼痛がほぼすべての症例でみられ、次いで運動症状、高次機能障害や精神症状、自律神経症状が多くみられた。症状の組み合わせによって多彩な臨床徴候を示すが、一定の傾向がみられている。多くの患者血清で通常健常者ではみられない頻度で自己抗体が検出された。検出された自己抗体が臨床症状に何らかの影響を与えている可能性も考えられた。病態としては自己免疫的な多発性の中枢神経障害が主体となっており、疼痛や精神、運動障害の存在は中枢神経障害で説明可能と思われる。運動障害については運動開始時のプログラミング障害が疑われる症状がみられることから、補足運動野が制御する運動ループの障害の可能性が示唆された。発作性の頭痛や振戦は中枢での自律神経発作の可能性があり、皮膚生検で表皮内の自律神経線維密度の低下を認める例が多くみられたことから、末梢での自律神経障害の存在も示唆された。また画像検査では SPECT にて多くの患者で大脳皮質の多発性の脳血流低下を認めたが、MRI では異常所見を認めないことが多く、このことが患者を正しく診断できない要因となっていると考えられた。治療については増悪期においてはステロイドの有効性は低く、免疫吸着療法が最も有効性が高かった。しかし治療終了後に症状が再燃するケースが多く存在し、維持療法としてアザチオプリンを投与した。アザチオプリンに忍容性が乏しく、継続できなかった群では再燃しやすい傾向がみられた。

E.　結論

子宮頸がんワクチン接種後に神経障害を発症した患者の病態の本態は自己免疫脳症と末梢での自律神経障害と考えられた。治療については免疫吸着療法とアザチオプリンの有効性が示唆されたが、基本的には難治で再燃性の病態であり繰り返しの治療が必要であった。さらなる有効で安全な治療法の開発が必要である。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1)　荒田 仁、髙嶋 博.　子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の検査所見と疫学についての臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016 年 5 月 19 日

2）高畑克典, 荒田 仁, 髙嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、治療についての臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会. 神戸. 2016 年 5 月 19 日.

3）荒田 仁、髙嶋 博. 子宮頸癌ワクチン接種後神経障害の症状、病態、疫学についての臨床的検討. 第 34 回日本神経治療学会総会. 米子. 2016 年 11 月 4 日

H.　知的所有権の出願・取得状況

なし

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

ヒトパピローマウイルスワクチン接種後障害の病像と問題点

研究分担者　西川典子　（愛媛大学大学院医学系研究科　薬物療法・神経内科学）

研究要旨
HPV ワクチン接種後障害の多様な症状として、頭痛、全身倦怠感、立ちくらみ、運動障害、記憶障害などの認知機能の異常などを来すとされる。一般にこのような症状を呈した患者を診療して、鑑別診断に挙がる様々な器質疾患を除外できた場合には functional neurological symptom disorder (FNSD)と診断することが多い。当院で診ている HPV ワクチン接種後障害の患者もワクチン接種歴以外はこの範疇に入る症状を呈している。今回、当科にて診療した 10 代患者を抽出し、FNSD の症状や生活状況について検討した。FNSD と考えられたものは、10 代の 25%にあたる 6 例で、男性 3 例、女性 3 例と男女は同数であった。女性 3 例のうち HPV ワクチン接種歴があったのは 2 例であった。FNSD の患者は 6 例のうち 5 例が通学に困難を抱えていた。FNSD は男女の差なく、全年齢において認められ、決して 10 代に限った疾患ではないが、この世代の FNSD 患者の問題点として通学困難による学習、社会経験の遅れが懸念される。医師と患者・家族という関係性だけでは不十分で、多職種での介入により、病院や学校・地域との関わりを保持する努力が必要である。

A.研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種後障害の患者は、新規発症者は殆どおらず、現在通院しているのは長期間にわたり愁訴に悩まされ日常生活や学校生活に支障を来している患者である。HPVワクチン接種後障害の多様な症状として、頭痛、全身倦怠感、立ちくらみ、運動障害、記憶など認知機能の異常などを来すとされる。一般にこのような症状を呈した患者を診療して、鑑別診断に挙がる様々な器質疾患を除外できた場合にはfunctional neurological symptom disorder (Conversion disorder)（以下：FNSD）と診断することが多い。
神経内科外来には10代の若い受診者数は少ないもののある一定数存在し、そのうちの少なくない頻度でFNSDがみられる。この中でHPVワクチン接種歴があるものもいるが、そうでないものもある。HPVワクチン接種後の症状と、同世代のFNSD患者との症状の類似点と相違点を明らかにするため、症状や生活状況について比較した。

B. 研究方法

2016年1月から12月までの1年間に当科にて診療した10代の患者の診断を抽出し、FNSDと診断された症例については、その症状やHPVワクチン接種歴、通学・就労状況について検討した。

（倫理面への配慮）
当研究は基本的には個々の症例について記載した症例報告であるため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」には該当しないと考える。また、個々の症例を特定しうる情報を含まないように留意した。

C. 研究結果

2016 年 1 月から 12 月までの 1 年間に当

科で診療した 10 代の患者は 24 例（男性 13 例、女性 11 例）であった。FNSD と考えられたものは、10 代の 25%にあたる 6 例で、男性 3 例、女性 3 例と男女は同数であった。女性 3 例のうち HPV ワクチン接種歴があったのは 2 例であった。

FNSD の主な症状は、一肢の運動麻痺が 2 例、頭痛や腹痛、関節痛などの痛みが 3 例、意識消失発作が 1 例、体温異常 1 例であった。過眠の訴えは HPV ワクチン接種歴のある 1 例にのみ認められた。FNSD の発症誘因として、男性 3 名は部活動の人間関係や力量不足、1 名が家族との死別、1 名が HPV ワクチン接種と推測された。

FNSD の患者は 6 例のうち 5 例が通学に困難を抱えていた。そのうち 1 例は普通公立高校を中退して定時制高校に通学していた。通学困難の主な理由は、痛みや発熱などの病状が続くため学校に登校できない、夜型生活や過眠のために朝起床できないため登校できない、などがみられた。過眠による朝の起床困難を訴えたものは、ワクチン接種歴のある 1 例であった。

ワクチン接種歴の有無による、症状や通学状況の相違点は認めなかった。

D．考察

FNSD は器質的な疾患は認めないものの予後は良好な疾患ではないとされる。身体症状の重篤さ、複雑さから日常生活を送ることが困難となる。また、家族や医療者を含めた周囲の無理解に対して心身ともに苦しむことが多い。FNSD は男女の差なく、全年齢において認められ、決して 10 代に限った疾患ではないが、この世代の FNSD 患者の問題点として通学困難による学習、社会経験の遅れが懸念される。ワクチン接種後障害の患者に特徴的な症状としては過眠による起床困難がみられ、朝からの通学が十分にできない状況であった。

症状軽快しないまま卒業年齢に達した場合には、進学や就労もできずに、社会的なつながりが絶たれて家庭に埋もれてしまうことが危惧される。身体的心理的な側面だけでなく、社会的な視点からもリハビリテーションや認知行動療法、通所サービスなどの介入により、病院や学校・地域との関わりを保持する努力が必要である。医師と患者・家族という関係性だけでは不十分で、多職種での介入が望まれる。

E．結論

10 代の FNSD 患者 6 例について検討をした。男女は 3 例ずつと同数で、ワクチン接種歴の有無で症状や通学状況に相違は認められなかった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

3.その他

なし

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた頭痛に関する治療に関する研究

研究分担者　平井 利明　(東京慈恵会医科大学神経内科)

研究要旨
子宮頸がんワクチン後の難治性頭痛に対する治療法を確立すること.

Ａ．研究目的

子宮頸がんワクチン後の副反応に頭痛･光過敏･歩行障害はしばしばみられるが、治療に難渋することが多い。これらの症状に対する治療方法を確立することを目的とした。

Ｂ．研究方法

我々は子宮頸がんワクチン後に慢性的な頭痛・光過敏を認める症例について, 背景に「脳脊髄液減少症」があると考え硬膜外酸素注入療法（EOI）を行いその有用性を評価した. 対象は2015年3月から2016年5月に慈恵医大病院を受診し子宮頸がんワクチン後に慢性的に頭痛・光過敏がありEOIに同意の得られた11症例（１６歳から２1歳の女性）. HPVワクチン接種前にてんかん, 統合失調症, 線維筋痛症, 自閉症と診断された患者は除外した。EOIによる治療効果を頭痛、握力、高次機能検査（MMSE、FAB、行動記憶検査）、歩行機能（up and go test）で評価した。

（倫理面への配慮）本研究は人を対象とする医学研究であり、東京慈恵会医科大学の倫理委員会の審査を受けている. 研究対象者に生じるリスク・不利益や、研究対象者が同意後に撤回が可能であることも明記されている. 本研究におけるEOIは、柏たなか病院で行われているが、全ての症例で（柏たなか病院でも）同意を得て行われている。

Ｃ．研究結果

EOIにより、11例中8例で頭痛が５割以上軽減した。統計処理の可能であった10例において、握力、行動記憶検査、歩行機能が治療前後で改善がみられた。MMSEとFABで改善はなかった。

Ｄ．考察

同様の症例を蓄積し、EOIの効果を確認・追跡していく必要がある。3例では脳槽シンチグラフィーで脳脊髄液減少症の間接所見の陽性を確認しえている。これらの検査でEOIの適応基準を決めていくことも望まれる。

Ｅ．結論

子宮頸がんワクチン後の難治性頭痛と歩行障害には硬膜外酸素注入療法が有用である可能性がある。

Ｆ．健康危険情報　なし

Ｇ．研究発表

1.　論文発表

・Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, et al. Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system：Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis. The Autonomic Nervous System 2016; 53:49-64.

・平井利明, 黒岩義之ら. ヒトパピローマウィルスワクチン接種後の神経障害：他覚的検査所見について. 神経内科 2016 : 85 : 536-546.

2.　学会発表

平井利明，高木清ら．HPV ワクチン後の頭痛・光過敏を認める患者における硬膜外酸素注入療法の有用性について．第 69 回日本自律神経学会総会．熊本，2016 年 11 月.

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得　なし
2. 実用新案登録　なし
3.その他　なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田修一	子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態.	神経治療	33	32-39	2016
池田修一	ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：神経内科医の立場から	神経内科	85	528-535	2016
尾澤一樹、木下朋実、日根野晃代、関島良樹、池田修一	子宮頸がんワクチンの接種後の末梢性交感神経障害の検討	自律神経	in press.		
平井利明，黒岩義之，林毅，井口保之.	ヒトパピローマウィルスワクチン接種後の神経障害：他覚的検査所見について.	神経内科	85	536-546	2016
黒岩義之、横田俊平、平井利明、中島利博、中村郁朗、西岡久寿樹.	ヒト・パピローマ・ウィルスワクチン接種後の多彩な神経症候に関する病態考察.	自律神経	in press.		
Hirai T, Kuroiwa Y, Hayashi T, Uchiyama M, Nakamura I, Yokota S, Nakajima T, Nishioka K, Iguchi Y.	Adverse effects of human papilloma virus vaccination on central nervous system: Neuro-endocrinological disorders of hypothalamo-pituitary axis.	The Autonomic Nervous System	53	49-64	2016
荒田 仁	HPVワクチン接種後の神経障害　自己免疫性脳症の範疇から	神経内科	85	547-554	2016