

ヒト・パピローマウイルス・ワクチン関連神経免疫異常症候群の臨床的総括と病態の考察

横田俊平 (東京医科大学医学総合研究所小児難病部門長/横浜市立大学医学部小児科)

黒岩義之 (帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター長/日本自律神経学会理事長)

中村郁朗 (一般財団法人難病治療研究振興財団事務局長)

中島利博 (東京医科大学医学総合研究所運動器科学研究部門教授)

西岡久寿樹 (東京医科大学医学総合研究所所長/一般財団法人難病治療研究振興財団代表理事)

1. はじめに

わが国においてヒト・パピローマウイルス (human papillomavirus) ワクチン (HPV ワクチン) を接種された中学生・高校生を中心とする若い女性に慢性疼痛を中心とする特異な副反応が多数発生し、2009年12月1日～14年3月末までの4年4カ月間に、厚生労働省へ報告されたHPV ワクチン副反応数は2475例にのぼっている¹⁾。

一方、臨床の現場では2013年初頭頃より、疼痛性障害、慢性疲労症候群様症状、月経異常、自律神経障害、ナルコレプシー、光過敏・音過敏、高次脳機能障害など複数の症状が重層的に現れ、学習が阻害され、また全身痛により登校ができなくなり生活障害に至る例がみられるようになり、いずれもHPV ワクチン接種歴を共通項としていた。HPV ワクチン接種との関連を解明するために、一般財団法人難病治療研究振興財団 (以下、難病財団) は、病理学、ワクチン研究、免疫学、精神科、リウマチ科、神経内科、神経生理学、小児科などからなるHPV ワクチン副反応に関する検証チームを組織し、これらの患者のデータベースの解析に基づきHPV ワクチン関連神経免疫異常症候群 (HPV vaccination associated with neuro-immunopathic syndrome: HANS) の概念とその診断予備基準を提唱した²⁾。

HANSは14～20歳の女性に多く認められ、上述の多彩な臨床像は既存の疾患概念にない新規病態であると提唱した。HANSはHPV ワクチンの接種後に生じており、HPV ワクチン接種との間に強い関連性がうかがわれた。

本稿では、これらの病像を中心に広範囲疼痛、高次脳機能障害や自律神経障害をもとに症候学的な検討を加えた結果について述べる。

2. 難病財団調査研究班による厚生労働省HPV ワクチン副反応報告例の解析

厚生労働省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 (以下、副反応部会) が公表した2475例の副反応報告一覧表では、医療機関あるいは製造販売業者の判断によって1231例が重篤例として報告されていた。しかしながら、副反応部会においては617例を重篤例としたが、そのうちから既知の疾患と診断できるものなどを除外した。最終的に接種部位以外の広範な疼痛および運動器障害を中心とした急性期の176例のみを検討すべき症例とした。さらに、副反応部会は、176例についてその原因を「心身の反応」によるものと結論づけた¹⁾。

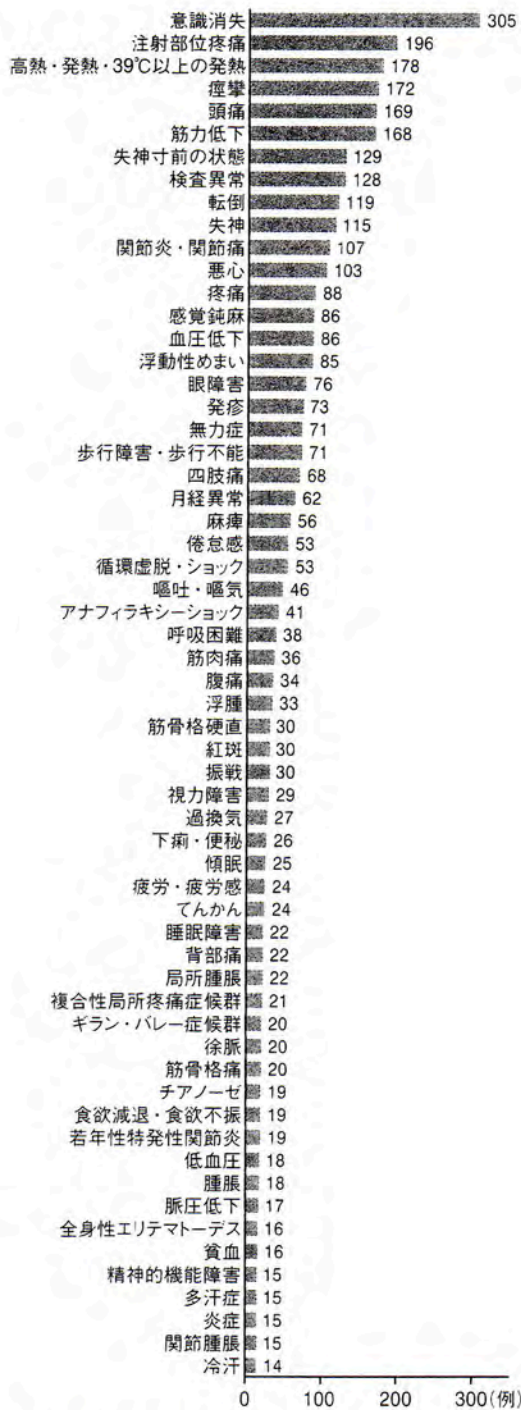


図1 厚生労働省のHPVワクチン副反応報告2475例のうち重篤な1231例の症状

厚生労働省のHPVワクチン副反応報告2475例中、重篤な1231例の4649件の症状を集計した。発症頻度の高い60症状をグラフで表した。1人で62件の症状を呈する例もあった。この症状の集計はHPVワクチン接種後、28日以内の症状を中心としている

この結論に疑問を持った筆者らは難病財団に検証チームを作り、副反応部会の2475例の症状をデータベース化し、副反応の症状の内容、発現頻度について詳細に検討を行った。その結果、2475例のうち重篤と報告された1231例が呈した症状の総数は4649件であり、頻度の高かった60症状を高いものから順にグラフに示した(図1)³⁾。意識消失、注射部位疼痛、発熱、痙攣、頭痛、筋力低下、失神・失神寸前の状態、転倒、関節炎・関節痛、悪心、疼痛などが上位を占めており、ほとんどの症例において重篤な症状が重複していた。

3. 難病財団調査研究班による臨床症状の解析

HPVワクチン接種後に一定期間を経て様々な臨床症候を呈する症例が、検証チームの所属するいくつかの医療機関に集積してきた⁴⁾。そこでコンセンサス・カンファレンスを開催し、急性期反応に限定せずHPVワクチン接種後に生じた症候をもとに基準案を作成して(表1)、これに沿って診断を行い集積した104症例が登録され、その臨床症候について検討した。

104例はすべて女性で、平均年齢は16.1歳、うち14歳以下が33例、15~26歳が54例を占めた。多くはHPVワクチン接種後より、頭痛、倦怠感、睡眠障害など、何らかの異常症候に気づいていたが、多彩な症候が重層化し確実に異常を認識した時期は、HPVワクチン接種後平均9.5カ月後であった。

104例に認められた193症状について検討を行った結果、上位10症状は頭痛、だるさ・倦怠感、疲労感、睡眠障害、四肢のしびれ、脱力、記憶障害、筋力低下、学力低下、月経異常であった(図2)⁵⁾。これらの症状は、厚生労働省に報告があったHPVワクチン接種後の急性期症状とは様相が異なり、後述する横浜市立大学小児科での症状ときわめて類似したものであった。

表1 HANS 診断予備基準案 (2014)

I. 前提条件	1. HPVワクチン予防接種後(期間は限定しない) 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, 不随意運動, 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, せん妄・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等の既存の疾患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

この診断予備基準(案)では, [I. 前提条件]として, (1) HPVワクチン予防接種後(期間は限定しない), (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, の2点を置いた。ついで, [II. 大基準]として, (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, (4) 神経症状, (5) 感覚・情動障害, (6) 脳画像異常所見, を挙げた。また, [III. 小基準]として, (1) 月経異常, (2) 自律神経異常, (3) 髄液異常, を挙げた。判定は, (1) 確実例: I (1+2) + II (≥ 3/6) または I (1+2) + II (≥ 2/6) + (III ≥ 1/3), (2) 判定保留例: I (1+2) + II (≥ 2/6) または I (1+2) + II (≥ 1/6) + (III ≥ 1/3)。なお, 除外疾患として, 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

4. 横浜市立大学小児科症例を対象にした調査

一方, 横浜市立大学小児科リウマチ・膠原病・線維筋痛症外来に全身性疼痛を主訴に15歳女児が受診したのは2012年1月であった。初診時診断は若年性線維筋痛症であったが, 入院中の症状の進展状況から診断は不明となった。しかしその後, 約半年間にきわめて類似した症状を呈する症例が10例集積した。いずれの症例も, HPVワクチン接種前は学習面も運動機能もまったく正常で, 担任やピアノ教師, 部活動責任者へのアンケート調査では, 成績は上位に属する女児たちであった。

しかし, 接種後には姿勢保持の困難, 身体痛や認知機能障害により杖や車椅子使用となり, ある

いは登校が不可能となった。経過は, 本人および家族から聴取した現病歴に一致していた。

10症例はすべて女性, 年齢は平均16歳8カ月(14歳3カ月~20歳2カ月)で, 使用したHPVワクチンはCervarix[®]が9例, Gardasil[®]が1例であった。1回目接種後, 2回目の接種前までに症状を呈した例は6例あり, 接種部位側の腕の疼痛, 幼児期以来なかった喘息発作, 蕁麻疹・口内炎・毛嚢炎・鼻出血, 過呼吸, 頻脈・胸痛, 四肢のしびれ感などであった。HPVワクチン2回目接種後に症状を呈した例は9例あり, 新規例3例は過呼吸, 頭痛, だるさと脱力感, 腹痛と下痢・便秘, 不安感, 発熱, 登校障害であった。他の6例は1回目接種後の症状に加えて多数の症状を重層して呈した。3回目のワクチン接種を受けたのは9例で, 全例が多数の症状を呈した。

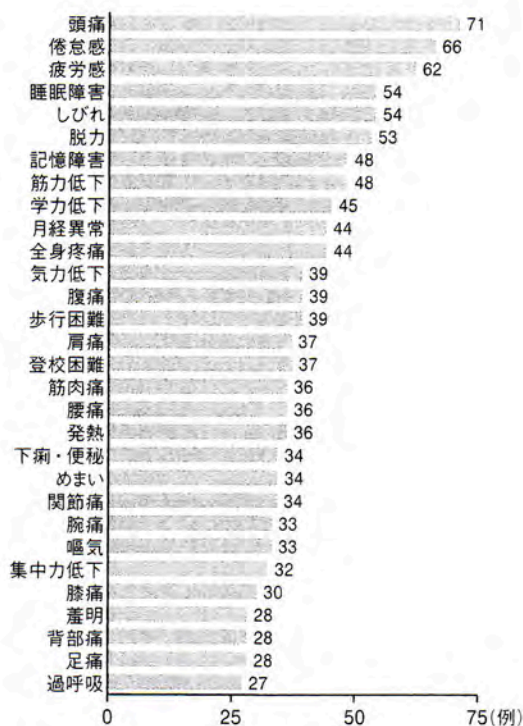


図2 HANS患者104例の副反応193症状の内訳

104例のHANS症例が呈した193症状を発現頻度の高いものからグラフ化した。1位：頭痛，2位：だるさ・倦怠感，3位：疲労感，4位：睡眠障害，5位：四肢などのしびれ，であり，7位に記憶障害，10位に月経異常が表れる。28日以内の急性期症状とはかなり異なる

10症例の症状の分類を行うと、疼痛性障害(全身痛、頭痛)、運動機能障害(だるさ・脱力、しびれ、関節痛・関節炎、不随意運動)、消化器機能障害(便秘・下痢の繰り返し、慢性腹痛、過敏性腸症候群)、呼吸機能障害(呼吸困難・過呼吸、喘息)、内分泌機能障害(月経異常、過量出血)、高次脳機能障害(生活意欲の低下・無気力、集中力の低下、突然眠くなり寝る、睡眠障害、記憶障害、めまい・失神、過剰な不安・焦燥感、光過敏・羞明感、音過敏、見当識障害、他人の視線が気になる、妄想、痙攣、過食症、幻覚・幻視、暴言)などにわかれた。その結果、生活障害に至り、登校障害、学力低下が生じた。また、これらの症状の発現はワクチン接種後約6カ月の間にしだいに重層化し、改善と

増悪を繰り返す傾向にあった。すなわち、ワクチン接種後28日以内には収まりきらない症状をとらえていると考えられ、多くのHANS患者が同じ臨床経過をたどっていることが明らかにされた。

5. 他施設からの報告

2014年、日本神経免疫学会において静岡てんかんセンターの高橋ら⁶⁾は、HPVワクチン接種後数カ月～1年以上経過して自律神経障害(睡眠障害など)、知覚障害(羞明など)、運動障害(脱力など)、精神障害(パニック様発作など)、認知障害(記憶障害など)などを呈した15～48歳の14人について髄液(15検体)の検討を行った。その結果、髄液蛋白、IgG、アルブミンは対照に比較して有意に高値で、経過とともに低下傾向を示した。炎症性サイトカインについてもIL-1β、IL-5、IL-17も対照に比較して有意に高値で、これらは経過とともに増加傾向を示した。

他方、IL-2、IL-15、MIP-1B、granzyme bは当初増加したが、その後低下傾向を示した。また、IL-8、VEGF、抗GluN2B抗体、抗GluD2-NT抗体は高値で、その後も高値が持続した。これらは脳内免疫異常の病態を示唆する。

Kinoshitaら⁴⁾は、9カ月間に受診した40例のHPVワクチン接種後に生じる神経症状の原因について検討を行った。神経症状は頭痛、だるさ、下肢の冷感、四肢痛と筋力低下などであり、症状は部分的には複合性局所疼痛性症候群や体位性類拍症候群などの診断基準を満たすこともあるが、障害はより広範囲で、Schellong試験(起立性低血圧の評価)が多く陽性である。一部症例の皮膚生検では無髄神経に異常所見が得られた。

さらに、これらの症例は自律神経障害のほかに、記憶力障害、集中力の低下、学習能力低下を呈することが明らかになり、ウエクスラー成人知能検査(Wechsler Adult Intelligence Scale: WAIS)を行ったところ、全検査IQ、言語性IQ、

動作性IQ、いずれも低下し、自律神経障害とともに学習能力の低下により登校障害が生じていることを明らかにした⁷⁾。

6. 国際的な共同研究

デンマークのFrederiksberg Hospital Syncope UnitのBrinthr⁸⁾は、2011~14年にHPVワクチン接種後に起立性調節障害と自律神経障害を呈した75例について臨床症状を中心に解析した結果を報告した。HPVワクチン接種後2カ月以内に症状を呈した症例のみを抽出し、ワクチン接種前に慢性疾患を発症していた例や、症状とワクチン接種日との関係が不明確な例を除き、筆者らと同じ方法で解析できたのは53例であった。全例で自律神経機能検査が陽性で、体位性頻拍症候群の診断基準を満たしていた。しかし、臨床症状は自律神経機能異常にとどまらず、様々な精神・神経異常、運動器異常を併発し、かつ、この一群の症状を多数例が共有していることから新規の症候群と考えられた。なお、症例はすべてHPVワクチン接種前には諸種の機能の異常を認めなかった。

頭痛は100%に認められ、姿勢保持の障害51例(96%)、異様なだるさや脱力感51例(96%)、認知機能の異常47例(89%)、睡眠障害45例(85%)、視機能の異常37例(70%)、そのほか胃腸障害、神経性疼痛、不随意運動、呼吸障害などと続いている。この結果、52例(98%)は日常生活が障害され、40例(75%)は登校ができず、2カ月以上仕事に出られなくなっていた。

その後、HPVワクチン接種前には身体機能は良好であったが、接種後に様々な症状を呈した35例についての詳細な調査から、起立性調節障害と体位性頻拍症候群、すなわち自律神経障害がこの新規疾患の中核的な病態であり、HPVワクチンとの関連性が強く疑われると結論した。しかし、デンマークの症例においては同時に自律神経障害だけでは説明できない神経性疼痛、ミオクローヌ

ス様痙攣発作、持続性頭痛など、典型的な体位性頻拍症候群などとは異なる重篤な症状の説明は不十分であると述べている⁹⁾。実際に筆者らはデンマークの症例について、その症状を共通のプロトコルで確認した。

7. 諸外国の保健行政機関からの報告

デンマークではDanish Health and Medicines Authority (DHMA)¹⁰⁾、英国ではThe Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)¹¹⁾、オーストラリアではDepartment of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA)¹²⁾が、それぞれの国のHPVワクチン接種による副反応の詳細を公表しており、いずれの国もMedDRAの器官別大分類(System Organ Class: SOC)ごとの発現件数を集計している。

デンマークでは、2006年2月7日~15年6月2日の間に1521例、8656件の副反応が収集された。英国では、2006年11月29日~15年6月5日の期間で8243例、1万9359件、オーストラリアでは2006年9月1日~15年2月21日の期間で3404例、8502件であった。SOC分類に従って発生頻度をみると、1位が神経系障害(頭痛、眩暈、失神、知覚鈍麻、錯感覚など)、2位は一般・全身障害(疲労感、倦怠感、発熱、疼痛など)となる。3位、4位、5位は、国により入れ替わりはあるが、筋骨格系および結合組織障害、皮膚および皮下組織障害、胃腸障害である。この3カ国について、副反応の内容が神経系症状を中心として日本ともきわめて類似していること、CervarixとGardasilとの間で副反応の種類に大きな違いは認められないことが判明した。

わが国でも、公的な保健行政機関でHPVワクチンの副反応情報を統一して集積し、常に国民に情報公開するという上記の諸外国と同じような仕組みの構築が必要であろう。

表2 HANS主要病態のまとめ

1. 運動系障害	姿勢保持・起立・歩行障害, 不随意運動, 痙攣
2. 感覚系障害	四肢・全身の疼痛, 光過敏・音過敏・嗅覚過敏, 激しい生理痛
3. 自律神経・内分泌系障害	過敏性腸症候群, 過食, 過呼吸, 喘息, 発熱, 低体温, 発汗過多, ナルカディアンリズム障害(睡眠障害), 立ち眩み, 生理不順, ナルコレプシー, 尿崩症
4. 認知・情動系障害	無気力, だるさ, 焦燥感, 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

精神・神経・筋症状を神経内科学的に4分類した。①運動系の障害, ②感覚系の障害, ③自律神経・内分泌系の障害, ④認知・情動系の障害である。個々の臨床症状はもれなくこの4分類のいずれかに属する

8. HANSの病態解析に 基づく責任病巣の考察

これまでみてきたHANSの種々の症状はきわめて多彩であるので、一見まとまりのないバラバラな症状の羅列のように見える。しかしながら、臨床的に「未知の疾患」で病像を明確にする場合、最も大切なことは、特徴的な症状に注目し、それらの症状の共通項から病態を明確にするという最も基本的な臨床診断の手法である。このような観点から、病歴聴取によって得られた症状を系統的に俯瞰すると、4種類のカテゴリーに分類できる。すなわち、①運動系の障害(立ったときにバランスが取れない、歩行できない、痙攣やふるえが起こる)、②感覚系の障害(手足が痛い、立つと頭が痛い、光がまぶしい、音がうるさい、匂いが嫌、味覚が変わった、生理痛がひどい)、③自律神経・内分泌系の障害(朝起きられない、日中ねむい、発熱、食欲がない、体重減少、生理不順、尿が多すぎる、乳汁が出る)、④認知・情動系の障害(意欲が出ない、疲れやすい、集中力がおちた、顔が覚えられない、計算ができない、パニックになりやすい、学校の成績が落ちた、登校できない)、である(表2)。

上記症状の特徴は、自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫の全領域に関わる多彩な病像であるので、「心身反応」や「疼痛」に症状を絞るのは不適切である。病歴聴取後の身体診察では、文章

を音読できるか、漢字が書けるか、数字の暗算ができるか、筋力は正常か、起立できるか、歩けるかなど、神経系統の身体診察が重要である。間脳や下垂体の腫瘍(頭蓋咽頭腫、過誤腫、下垂体腺腫)、視神経脊髄炎(抗アクアポリン4抗体陽性の自己免疫性疾患)、自己免疫性辺縁系脳炎、Fabry病、肢端紅痛症、甲状腺機能亢進・低下症などはHPVワクチン接種後の多彩な症状に類似した病像を呈することがあるので鑑別に注意を要する。

しかし、複数の医師が観察した客観的な理学的所見(体温上昇、ナルコレプシー様過眠症、体重減少、生理周期延長、尿崩症、乳汁分泌過多、遂行機能障害、計算障害、漢字記憶障害、相貌失認様認知障害、歩行障害、不随意運動、痙攣、アレルギー反応)からなる病像は既知の疾患にはない。最も大切なことは、多彩な副反応を既知の疾患にあてはめるのではなく、「新しい症候群」としてとらえ、その共通項に「HPVワクチン接種」が存在していることを明確にすることである。

上記分類のそれぞれの項目に関して神経生理学的病態を症候学的に考察すると、①運動系の障害については、視床下部(視床下部ロコモーション中枢・視床下核)、脳幹(中脳ロコモーション中枢)、基底核¹³⁾、②感覚系の障害については、疼痛抑制系や視床下部(オレキシン神経系)¹⁴⁾、③自律神経・内分泌系の障害については、視床下部(室傍核・食欲中枢・体温調節中枢・オレキシン神経系・視交差上核)、脳幹(迷走神経背側核・孤束

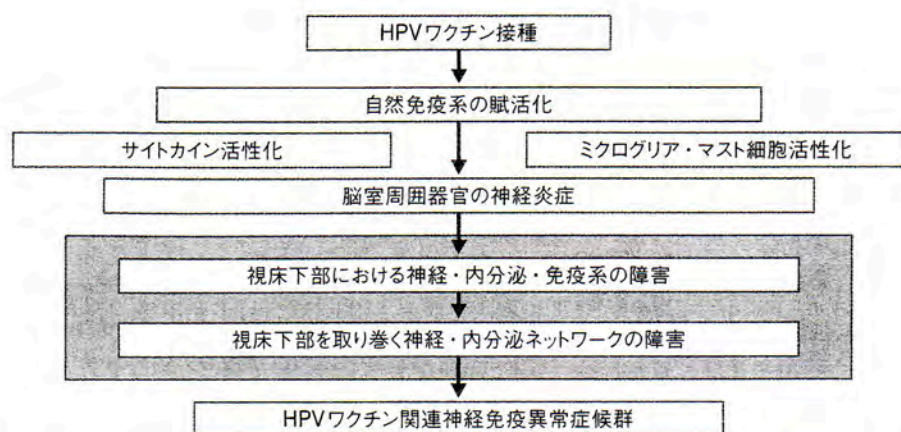


図3 HANSの臨床病像の解析からみた視床下部・脳室周囲器官における病態形成の考え方
 自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫、すべての軸を統合的にコントロールする「視床下部」の病変を核とした神経ネットワーク障害の可能性が考えられる

核)¹⁵⁾、④認知・情動系の障害については、視床下部(乳頭体)、辺縁系(海馬・扁桃体・前頭前野・紡錘回・分界条床核)、脳幹(中脳腹側被蓋野)¹⁶⁾、などの機能障害があると考えられる。これらの複雑な病像のコンプレックスは大脳皮質、基底核、辺縁系、視床、脳幹、小脳の単独責任病巣では説明できない。きわめて重要なポイントは自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫のすべてのドメインに関わる病像が1人の患者に重層的に生じていることである。これを考慮すると、病像全体を一元的に説明可能な病態仮説として自律神経・内分泌・認知・感覚・運動・免疫、すべての軸を統合的にコントロールする「視床下部」の病変を核とした神経ネットワーク障害の可能性を提唱したい(図3)。自律神経・内分泌・免疫軸の下に、脳神経系と免疫・アレルギー系ネットワークのクロストークを行う場が視床下部である。今後、発症機序を解明する上で、こういった視床下部病変の成り立ちの機序を解明することは、きわめて重要である。

9. まとめ

HPVワクチン接種前は健康であった思春期の

女兒たちが、HPVワクチン接種後に疼痛性障害、だるさ・脱力、睡眠障害、運動機能障害、消化器機能障害、月経異常、光過敏・羞明感、高次脳機能障害を生じ、生活意欲は低下し無気力となり、集中力の低下と記憶障害によりときに母親の顔の認識もできなくなる。これまで副反応部会の議論を受けて「心身反応」、「機能性身体症状」などとして対応していたことが、HPV副反応患者が医療機関を転々とする状況を招いた1つの要因と考えられる。十分な病歴聴取を行い、慎重な経過観察をしている間に多くの症例で同様の症状が時系列的に重層化してくる事実や諸外国からも同様の症例報告がみられることから^{8)~12)17)}、本症は1つの症候群(HANS)としてとらえるべきものと考えられる。

既にわが国では約330万人の女兒がHPVワクチン接種を受けているが、デンマークや英国の副反応症例数から推定すると、わが国の症例数は厚生労働省に報告されている2475例よりかなり多くなる可能性が高い。このようなHPVワクチンの接種を機会に発症した種々の副反応は、昭和24年以来接種されてきたどのワクチンの副反応にもみられない特異なものである。症候学的には新規疾患と呼べるもので、その責任病巣は特異な臨床

経過から視床下部と推察される。予防接種に用いられるワクチン成分そのものが視床下部病変を形成するのか、Pandemrix®の経験に鑑みて¹⁸⁾¹⁹⁾、ワクチン成分とHLA class II分子の関わる免疫学的な機序が視床下部病変を誘導するのかといった詳細な研究が現在進行中である。

患者救済のためにも、日本医師会・日本医学会が提案したHPVワクチン副反応診療ガイドラインの作成を早急に行い、全国のHANS患者の診断や治療の方針を確立することが最も緊急の課題である。

なお、本研究の概要は、2014年12月10日に日本医師会・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」(http://jams.med.or.jp/library/sympo_godo2014/index.html)において講演した。

【利益相反】

本プロジェクトの論文作成に際して各著者の利益相反はない。

【謝辞】

本研究は2014年3月からHANSの病因・病態解明のため各分野の専門医による副反応検証会議を毎月1回行い、その研究成果をまとめたものである。下記の難病財団HPVワクチン副反応検証チームメンバーのひとかたならぬご指導とご協力に改めて深謝を表す。伊藤健司、臼井千恵、黒川清、坂口力、高橋幸利、西岡健弥、林由起子、平井利明、麦谷真里、山口賢一、山野嘉久、Louise Schouborg Brinth(敬称略、50音順)。

【文献】

- 1) 第10回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、平成26年度第4回案事・食品衛生審議会医薬品安全対策部会安全対策調査会。
[<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000050385.html>]
- 2) Nishioka K, et al: *Int J Rheum Dis*. 2014;17(Suppl 2):6-29.
- 3) 西岡久寿樹: 線維筋痛症の中核一線維筋痛症とHPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS: ハンス). 第6回日本線維筋痛症学会学術集会, 2014

年9月13日.

- 4) Kinoshita T, et al: *Intern Med*. 2014;53(19):2185-200.
- 5) 西岡久寿樹: HPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS)の病態と発症要因の解明について. 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」, 2014年12月10日.
- 6) 高橋利幸, 他: HPVワクチン後に中枢神経症状が出現した症例の検討. 第26回日本神経免疫学会抄録集. 2014;19(Suppl Y-3).
- 7) 木下朋美, 他: 子宮頸がんワクチン接種後の女兒にみられる学習能力低下について: 学校に行かなくなる原因. 第26回日本神経免疫学会抄録集. 2014;19(Suppl S016).
- 8) Brinth L, et al: *Dan Med J*. 2015;62(4):A5064.
- 9) Brinth LS, et al: *Vaccine*. 2015;33(22):2602-5.
- 10) DHMA: Drug Analysis Print HUMAN PAPILLOMA VIRUS: 2015/6/3.
[<https://sundhedsstyrelsen.dk/en/medicines/safety/side-effects/drug-analysis-prints-reported-adverse-reactions?letter=H&subletter=q-u>]
- 11) MHRA: Case Series Drug Analysis Print: Human Papillomavirus 2015/6/8.
- 12) TGA: Database of Adverse Event Notifications—medicines, Medicine summary: Human Papillomavirus Recombinant Vaccine 2015/2/21.
[<http://apps.tga.gov.au/PROD/DAEN/daen-report.aspx>]
- 13) Sinnamon HM, et al: *Behav Brain Res*. 1997;89(1-2):289-95.
- 14) Gilbey MP, et al: *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1993;6(4):518-23.
- 15) Rosen HJ, et al: *Neurocase*. 2009;15(3):173-81.
- 16) Nohynek H, et al: *PLoS One*. 2012;7(3):e33536.
- 17) Yonee C, et al: *Neuropediatrics*. 2013;44(5):265-7.
- 18) Miller E, et al: *BMJ*. 2013;346:f794.
- 19) Partinen M, et al: *Lancet Neurol*. 2014;13(6):600-13.