

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	木下朋実
論文審査担当者	主査 塩沢丹里 副査 川眞田樹人・田渕克彦
論文題目	Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine (子宮頸がんワクチン接種後の日本人女兒に出現した、末梢性交感神経障害の検討)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景】 本邦では子宮頸がん予防の HPV(human papilloma virus) ワクチンが 2010 年から任意接種として開始された。さらに 2013 年 4 月から国の予防接種改正法に伴い、小学 6 年生から高校 1 年生を対象に HPV ワクチンが定期接種化された。その後、ワクチン接種後から原因不明の四肢の疼痛・頭痛等の強い症状が多数の女兒に出現し、社会問題となった。HPV ワクチンの副反応が疑われ当院を受診した女兒を診察すると手足の冷感、指尖容積脈波で波高の減高を認めた。これらの所見から末梢の循環不全、交感神経障害を疑い、起立性調節障害(OD: orthostatic dysregulation)、複合性局所疼痛症候群(CRPS: Complex regional pain syndrome)のような自律神経障害を背景とする疾患の概念に当てはまるのではないかと推察し、本研究を開始した。</p> <p>【目的】 HPV ワクチン接種後の女兒に認める原因不明の多彩な症状の原因を解明する。</p> <p>【対象】 2013 年 6 月から 2014 年 3 月に至る期間に HPV ワクチンの副反応が疑われ、当院を受診した女兒 44 名(Cervarix® 31 名, Gardasil® 13 名)中、明らかに他の疾患と考えられた 4 名を除外した 40 名。</p> <p>【方法】 皮膚温、指尖容積脈波の測定、NA(noradrenaline)の測定を併用した起立試験、抗 ganglionicACh 受容体抗体の測定をした。3 名には指尖容積脈波・皮膚温を測定した手指と足趾から皮膚生検を施行し、皮内神経を光顕・電顕で観察した。</p> <p>【結果】 40 名の年齢は 11 歳～17 歳 (平均年齢は 13.7±1.6 歳)、初回のワクチン接種から症状出現までの期間は約 5.47±5.00 カ月であった。多彩な症状の中で頻度が高かったものは頭痛 70% (28 名)、全身倦怠感 53% (21 名)、下肢の冷感 53% (18 名)、手足の疼痛 50% (20 名)、四肢の筋力低下 48% (19 名)、朝の起床困難 48% (19 名)、立ちくらみ 43% (17 名)、学習障害 43% (17 名)、関節痛 43% (17 名)、手足の振え 40% (16 名)、であった。</p> <p>皮膚温・指尖容積脈波は 28 人に、手は右第 2 指、足は右第 1 足趾で測定を行った。手の平均皮膚温は 30.4±2.6°C、足は 27.1±3.7°C と特に下肢で低い傾向があった。指尖容積脈波は手では 13 名、足では 19 名で波高が減っていた。OD の診断基準を満たした 24 名中、21 名で起立試験を施行した。その結果、起立性低血圧(OH:orthostatic hypotension)が 8 名、体位性頻脈症候群(POTS: postural orthostatic tachycardia)は 4 名と診断した。血漿中の NA の増加率不足を 10 名で認め、その内 4 名は OH と診断されていた。</p> <p>手足の疼痛を訴える患者は、国際疼痛学会の診断基準を用いて検討した結果、14 名で CRPS と診断した。そのうち 3 名で皮膚生検を行い、皮内神経を観察した。光顕では神経周膜下、神経束内の浮腫像をみとめ、電顕では無髄神経内部にエレクトロレンジンスな顆粒状の異常構造物を認めた。また、足の皮膚では神経束内部に無髄神経線維の密度の低下を認め、膠原線維の増殖を認めた。この結果からは、皮内の無髄神経線維の変性所見を捉えられたと考えた。抗 ganglionicACh 受容体抗体は 14 名測定し、全例で陰性であった。</p>

**【考察】** 多彩な症状の中でも頭痛，倦怠感，朝の起床困難からは OD を疑い，起立試験の結果からはそのサブタイプである OH，POTS と診断した．脈波の波高の減弱，皮膚温の低下，起立試験での NE の増加率の不良からは末梢の血流不全，交感神経末からのカテコラミンの分泌不足を示唆する所見と考えた．さらに皮内神経の変性所見から病態として末梢性の交感神経障害を考えた．過去の CRPS に関する文献で，皮内の無髄神経の密度の低下，脱落所見の報告があり，本研究の CRPS の臨床診断，病理像を支持するものと考えた．また，振えは CRPS の運動症状の一つであり，本研究の手足の疼痛・振えの症状として CRPS の一症状として説明可能と考えた．対象 40 名の診断は CRPS 単独が 5 名，CRPS+OH が 5 名，CRPS+OD が 5 名，CRPS+POTS が 3 名，OH 単独が 3 名，OD 単独が 7 名，POTS 単独が 1 名，その他，分類不能な患者は 11 名であった．よって，OD と CRPS の両者を合併している例が多いことが特徴と考えた．

**【結論】** 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，四肢の疼痛，振えは CRPS として自律神経障害を背景とする疾患で説明可能と考えた．また自律神経機能検査と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た．しかしながら，HPV ワクチンとの直接的な因果関係は不明である．