

HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状：抗リン脂質抗体症候群では？

浜 六郎*, 谷田憲俊**

*NPO 医薬ビジランスセンター(薬のチェック) **北斗病院 在宅医療科

要旨

HPV ワクチンの積極勧奨中止の主な理由は「原因不明の持続する痛み」である。全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会が厚生労働省に提供した公表情報中の20症例を検討し多様な神経症状、感覚や記憶の異常などを統一的に説明しうる機序について考察を加えた。

最も典型的な痛みは、突発性で体のあらゆる部位に時間を異にして一過性の疼痛が出現・消褪を繰り返し、移動する。また緊張や運動、寒冷など血管収縮により症状が悪化し、加温やフェントラミン使用など、血管拡張により症状が軽快していた。脳波異常やMRI、CTでも異常を認めないてんかん様の痙攣発作、一過性視力異常や計算能力の低下、ジストニア、アテトーゼ、パーキンソン病、舞踏病様を思わせる症状などは、可逆性でも不可逆性でも多発性血栓症で矛盾なく説明できる。

4例は自己免疫疾患(SLE や RA など)と診断されたが、それら以外の16例全例で、多発性微小血栓症の可能性が高い(2例)、可能性あり(12例)、あるいは否定できない(2例)と考えられた。抗リン脂質抗体症候群(APS)は多発性血栓症を伴う自己免疫疾患で、経過のみから強く示唆される血清学陰性抗リン脂質抗体症候群(SNAPS)が提唱されていること、血栓形成が可逆的であるため画像診断についても必須とは言えないことなどを考慮すると、上記の16例は、臨床経過から抗リン脂質抗体症候群として矛盾なく説明が可能あるいは否定できない。

感染症やワクチン、アジュバントが抗リン脂質抗体を上昇させ、抗リン脂質抗体症候群を発症させることは、ヒトでも動物実験でも知られている。HPV ワクチンによる抗リン脂質抗体症候群は報告がないが、HPV ワクチンは強力なアジュバントを含むため、抗リン脂質抗体の上昇、あるいは抗リン脂質抗体症候群を発症させている可能性が十分にありうる。臨床医は、HPV ワクチン接種後の患者の訴えを適切にとらえ、本疾患を念頭において診療する必要がある。

はじめに

厚生労働省(厚労省)が2013年6月14日に HPV ワクチンの積極勧奨接種を中止した最も重要な理由^{1a)}は、原因不明の持続する痛みの報告が多いことであった。接種直後や数日以内の失神や意識消失に関する報告が、HPV ワクチンでは他のワクチンに比較して多いことに関しても、因果関係は認めていないものの2番目の重要な原因になっていると考える。また、自己免疫疾患を発症する危険性が否定しきれないことについても、厚労省は因果関係を認めていないが、完全否定もしていないため、3番目の重要な原因となっていよう。

第2点については、前号²⁾で、HPV ワクチンによる意識消失の頻度と、その発症機序について、考察し、厚労省が認めている以上に高頻度かつ重篤であること、強力で組織傷害が不可避なア

ジュバントを含有するHPV ワクチンに特有の迷走神経節中の TLR-4を介した即時型反応，ないしは，時間単位の反応では，傷害細胞で生じるリゾリン脂質による反応の可能性について論じた (Box 参照).

本稿では，全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会(被害者の会と略)³⁾から厚生労働省に提供・公表されている情報^{1b,c)}中の20症例と被害者の会ホームページで公開されている映像について、積極勧奨中止の**最大の理由**「原因不明の持続性疼痛」及び複雑な神経系症状に焦点を当てて検討する。そのうえで疼痛の発症と，一見して極めて複雑に見える多様な神経症状，感覚や記憶の異常の発症などを統一的に説明しうる機序として，多発性微小血栓症の可能性を提唱し，その原因としての抗リン脂質抗体症候群の可能性について詳細に考察を加える。

なお，理由の第3点目「自己免疫疾患発症」の危険性については，「HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患の時期別変動」に関して別に報告する(TIP 誌2013年10月号 p89-99)。「HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患率の一般人口罹患率との比較」については，次号で報告する。

Box

2013年8月号 「HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察」²⁾ (要旨)

HPV ワクチンによる失神の頻度は，他のワクチンと比較して100倍超と群を抜いて高頻度かつ重篤である。痙攣の頻度は日本脳炎ワクチンと比較して6～10倍の高頻度である。失神・意識消失は接種から5分以内または直後のものが全体の43%を占めるが，10分以上経過後の発症も40%近くあり，注射直後の迷走神経反射による一過性失神やアナフィラキシー，多臓器不全における高サイトカイン血症など従来の一時的機序では説明しがたく，高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症として別の機序を考えた。接種直後の失神は，節状神経節に存在する TLR4をVLP およびアジュバントが強く刺激して迷走神経反射を起こすことが最も可能性があると考えられた。また，やや時間を経過した失神・意識消失反応には，注射局所で，強力なアジュバント入りワクチンにより壊死した細胞から放出された DNA がタンパクと結合して強力なアジュバント作用を発揮しうることで，さらに時間単位で発症する意識消失には，S1P の過剰産生が関係しうると考えられた。これまでのワクチンでは経験したことがないほどの高頻度かつ重篤な HPV ワクチンの害について，医療関係者は関連なしとして見過ごしてはならないと考える。

症例の紹介

被害者の会から厚労省に提供され，公表され詳細な情報が提供されている20例^{1c)}について検討し，特に多発性微小血栓症の特徴が明瞭と思われる2例(症例番号6および8)と，ある程度の特徴を備えている症例番号3および1について，原文の趣旨を損なわない程度に加筆して以下に示す。なお，症例6，8，21については，医師からの情報をまとめた厚労省資料^{1b,d)}も参照した。

症例番号6(13歳，サーバリックス2回接種，既往歴特になし)

サーバリックスを2回目接種当日夜から発作的に大腿部などが痛み移動する。下肢，腰，顔などに全身性，非対照性，表在性，移動性の短時間(数秒から1分程度)の自発痛，特定の圧痛点なし，浮腫なし，気温の変化や緊張，運動などで痛みは増強する。鎮痛剤無効。温めると軽減する。1年後に痛みが一時，5日間程度消失するも，再発。1年4か月後悪化。日常生活は送れているが，痛みで休校するときもあるほどである。検査で炎症は否定的。神経内科の診察で，「脳神経異常なし，眼振なし，筋力・筋緊張異常なし，深部腱反射異

常なし, 失調所見なし, 感覚障害なし。」の記載. また, MRI も異常なし. CRPS(Complex regional pain syndrome)との診断がなされた.

解説: 発作性で, 非対称性, 移動性, 圧痛のないごく短時間の疼痛は, 微小血栓ができてたり溶解したりを繰り返し多発性していると考えたと矛盾なく説明が可能である. 緊張や運動で増強するのは皮膚の細動脈の収縮で阻血が増強するためと考えられる. また, 温めると軽減するのは温めることで皮膚の細動脈が拡張して血流が再開通するためと考えたと矛盾なく説明が可能である. 微小血栓ができて, 線溶系がある程度働いて溶解すると, 組織の器質的な傷害/障害としては残らず, 炎症反応も極めて少ないため, 炎症徴候がない, 神経系の異常が見られない, MRI でも異常がないことなども, 矛盾なく説明が可能である. 24症例中, 多発性微小血栓症の徴候を最も明瞭に示している症例.

症例番号8(12歳, サーバリックス2回接種. 虫垂炎と顎関節症の既往歴があり, 母が現在無症状だがシュエグレン症候群との家族歴がある)

2回目のサーバリックスを接種した翌日, 左上肢腫脹と疼痛を主訴に受診. 紹介され A 病院入院. その後, 左体幹・脛部にも痛みあり, 我慢できないほどでない疼痛部位が増加したが麻痺はない. 即効性 α アドレナリンブロッカーのフェントラミン(商品名レギチーン)の使用で症状改善したため複合性局所疼痛症候群(CRPS)と診断された. 経過中, 歩けない時期や計算障害もあった. また「泡を吹いて体をはがぐと動かした」「白目をむいて脱力し, 10分程度で覚醒」などでてんかん様痙攣発作があったが, 脳波異常はなかった. 「足をばたつかせたり, 戦っている夢を見る等異常行動あり(母親情報)」, 接種81日後計算障害あり, その後も移動性疼痛が継続していたが, 11か月を経過後くらいから, 疼痛が改善傾向を示し, 計算障害も改善し, 1年2か月後ころから歩行可能, スキーも可能になった. 乖離症状頻回であると, 医師から指摘されている. 接種504日後で計算障害が目立つ状態とのことである.

解説: 即効性 α ブロッカーのフェントラミンが有効であったことは, 症例6で温めて症状の改善を認めた機序と同様, 末梢動脈の拡張により, 閉塞部位の血流が再開したためと考えたと矛盾なく説明が可能である. てんかん様の痙攣発作があったにもかかわらず, 脳波異常が認められなかったのは, 脳内の微小動脈の血栓が形成されてその部位で放電が起きててんかん様の痙攣発作が生じて, 一過性で血流が再開すると, 器質的な脳傷害/障害は生じないために, 脳波検査実施時には, 異常脳波は認められなくても矛盾しない. 計算障害も一過性であり, 計算や記憶に関係する脳の部位に時々できていた微小血栓が生じなくなったということで矛盾なく説明が可能である. 以上のように, 様々な部位に疼痛があり増加し, レギチーンで改善, 計算障害や, 脳波異常が検出できないてんかん様の痙攣発作が出現したこと, 解離性の症状と誤解されるような, 医学的に説明困難な多彩な症状が出現したことなど, 多発性微小血栓の形成と消褪を繰り返していると考えたと矛盾なく説明が可能である. 本例も, 多発性微小血栓症の特徴が明瞭である.

症例番号3(12歳, サーバリックス1回接種, 既往歴特になし)

接種2日後、膨疹(じんましん様), そう痒, 下痢あり. 5日後38℃発熱, 膨疹増悪, 6日後 B 病院皮膚科受診. 両眼眼瞼結膜充血. 口腔内違和感. 下肢に膨疹あり. 四肢に浸潤触れる癒合した紅斑. CRP5.44mg/dL と上昇. 6~9日後, 腹痛が反復, 全身の筋肉痛, 足首や喉にも痛み, 両下肢に一過性に紫斑が出現したが消褪. CRP も正常化.

解説: じんましんやそう痒, 下痢, 眼瞼結膜充血が生じたのは, 接種直後ではなく2日後以降であり, その後増強した. 局所の微小血栓が多発して微細な組織傷害が起きれば, その修復のためにマスト細胞が活性化してじんましんや発疹を起こしうる. 本例は, じんましんが先行し, その後, 眼瞼結膜の充血や, 皮膚では浸潤が触れる癒合した紅斑に進展. さらには, 腹痛が反復, 全身各部位の痛み, 一過性の紫斑など, 多発性微小血栓症として矛盾しない症状が連続して出現した.

症例番号1(13歳, ガーダシル1回接種, 既往歴特になし)

ガーダシル接種4日後, じんましん, 9日後に咳と喘息症状が出現. 34日後には, 眼が閉じて開かない(眼瞼痙攣)ため眼科受診. 42日後, 咳と手足の痙攣で脳神経外科受診(詳細不明). 50日後受診した A 病院では, 症状を説明できるような脳波異常は認められなかったため, 精神科を紹介されたが処方されたクロナゼパムは3日服用して自己中止. 60日後には不随意運動が出現した. 71日後, 呼吸の乱れと激しい不随意運動のため B 病院小児科入院したが異常なし. 99日後 C 病院でも神経所見に異常を認めず, チックと診断される. 224日後検査目的で入院するも, 身体所見も特記すべき異常なし, 脳波異常なし. 不随意運動は, 急速で反復的な運動で, 眼瞼や腹部のヒクヒク, 貧乏ゆすり様の運動から, 慢性運動性チック障害に分類. 舞踏病やアテトーゼ, ジストニアなどとの鑑別も考えて経過観察が行われる予定であるという.

解説: 本例も, じんましんや咳・喘息様の症状が生じたのは, 接種直後ではなく数日後以降である. 下気道の粘膜で微小血栓が多発して微細な組織傷害が起きれば, その修復のためにマスト細胞が活性化し, 咳や喘息様症状となりうる. また, その後, 舞踏病やアテトーゼ, ジストニアなどの考慮が必要なほどの不随意運動は, 中枢の微小血栓症として矛盾しない. 総ビリルビン1.5mg/dL との所見がもともとなのか, 新たに生じたものかは不明であるが, 肝臓での微小血栓が生じると総ビリルビンの上昇もあり得よう.

持続疼痛・不明の神経症状を呈する症例のまとめ

被害者の会から厚労省に提供・公表され, 詳細な情報が判明している20例^{1c)}について検討した結果をまとめたものが表1である.

表1 被害者の会からの情報を元にした20例のまとめ表

番号	年齢	性別	接種回数	症状発現接種からの日数	既往歴 家族歴 など	主な症状 (特に、多発性微小血拴症として矛盾しない症状)	多発性 血拴症の 可能性	転帰	コメント
1	13	ガ	1回	4日	なし	じんましん、眼瞼痙攣、手足痙攣、急速で激しい反復的な不随意運動。	あり	継続中	発疹の機序は症例3参照。不随意運動は中枢における微小血拴症で矛盾しない。
2	12	ガ	1回	28日	なし	黒板の字がかかすむ、歩行がおかしい、MRIで小脳萎縮、第4脳室拡大あり。小脳失調と診断。	あり	継続、器質病変	視力障害、歩行異常は脳内微小血拴症(不可逆性)による小脳障害として矛盾しない。
3	12	サ	1回	6日		接種2日後膨疹(じんましん様)、そう痒、下痢、両眼瞼結膜充血、腹痛反復、全身筋肉痛、足首や喉にも痛み、両下肢に一過性に紫斑。	あり	軽快傾向	微細傷害修復にマスト細胞活性化→発疹、全身の多発性疼痛の反復、一過性に紫斑は微小血拴症として矛盾しない。
5	13	ガ	2回	初回後45日	食物アレルギー	左側腹部痛、全身筋肉痛、腰部～下肢に痛み	あり	継続中	全身の反復する疼痛。
6	13	サ	2回	2回目当日		数秒から1分程度と短時間の突発的痛みが、下肢、顔など全身性、非対称性に生じる。痛みは表在性、移動性で、特定の圧痛点なし、浮腫なし、気温の変化や緊張、運動などで痛みは増強。鎮痛剤無効。温めると軽減。痛みで休校するときもあるほど。	かなり高い	継続中	発作性、非対称性、移動性、圧痛ない疼痛。緊張や運動による増強は皮膚の細動脈収縮のため、また、温めると軽減するのは皮膚細動脈拡張で血流再開通のためと考えられる多発性微小血拴症として矛盾しない。
7	13	ガ	2回	2回後2日	ほとこがムンプス後歩行障害(回復)	頭痛、めまい、歩行おぼつかない、歩行スピード遅い、小刻み歩行、通学や階段の昇降に障害。歩行障害の程度が日によって変動。感覚障害や小脳症状なし。MRIでADEM所見なし。	あり	軽快傾向	多彩な症状あり、小刻み歩行はパーキンソン症状の可能性もありうる。微小血拴症ではMRIやCTで異常は検出困難。
8	12	サ	2回	2回後翌日	虫垂炎、顎関節症、母が無症状シェーグレン症候群	左上肢、左体幹、膝などに移動性疼痛。フェントラミンで疼痛症状改善。CRPSの診断。歩行障害、計算障害、脳波異常のないてんかん様痙攣、移動性疼痛が1年近く継続後改善傾向。計算障害も改善し、1年2か月後ころから歩行可能、スキーも可能に。ただし、504日後計算障害が目立つ。	かなり高い	軽快と再燃繰り返し中	様々な部位の疼痛が増加、計算障害、脳波異常のないてんかん様痙攣発作。解離性症状と誤解される説明困難な症状の出現は、多発性微小血拴症の可能性が大。
9	13	ガ	2回	2回後99日	アレルギー	背脊、左腹部、左手全体の疼痛が増減、左大腿、足趾、腹痛、左臀部に筋肉痛やしびれ、四肢痛、左膝、足関節などに多発(部位一定せず)、感覚障害も神経支配に一致せず、再現性がない。	あり	軽快傾向か?	症状強度の変動する多発性の疼痛、神経支配に一致しない感覚障害は、多発性微小血拴症として矛盾しない。
10	10代	サ	3回	2回後8日	川崎病	四肢関節痛、関節腫脹あるもレントゲン上異常ないが、朝のこばりあり、若年性特発性関節炎と診断された。胃潰瘍もあり。	JIA(RA)血拴否定できない	悪化中	10代の女兒にリウマチと胃潰瘍が同時に発症するのはまれであろう。胃潰瘍は微小血拴症の可能性を否定できない。
11	15	サ	2回	初回後数日	花粉症、喘息、頭痛	頭痛、吐き気。片頭痛を疑われる。頭痛は連日だが日によって変化。非定型的群発頭痛の診断名。時期により変動、2年後も激しい頭痛あり。	否定できない	継続中	片頭痛、非定型的群発頭痛、酸素吸入のみが有効のため虚血性の炎症反応かもしれないが、否定もできない。
12	14	サ	3回	3回目当日	花粉症	接種直後に腕挙上できないほどの痛み遷延。1年後に全身脱力、15分程度意識消失、左腕痙攣、左上肢の筋力低下。左上肢の激的な疼痛および筋力低下、下肢の脱力、左肩に痛みなど(車いす必要)。疼痛のため夜間覚醒。CT、MRI異常なし。器質的障害発見されず。	あり	継続中	1年後の全身脱力、15分程度意識消失、左腕けいれんなどがあり、車いすが必要となるほどであるのに、器質的障害は発見されない、というのは、脳内に微小血拴症が出現した可能性が否定できない。
13	15	サ	3回	3回後64日	卵アレルギー	自転車転倒、数日後全身関節痛。発熱、全身関節痛再燃。汎血球減少、肝機能障害、リンパ球減少を含む汎血球減少、抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性のためにSLEと診断。	SLE	継続中	
14	16	サ	3回	2回後35日	花粉症、祖母RA	全身関節痛、膝痛(持続痛)、指の痛み(間欠的)、関節痛以外に有意な所見なし。	関節痛	やや軽快	
15	15	サ	3回	2回後13日	側湾症	下肢脱力、頭痛、吐き気、倦怠感、舌先のしびれ感、集中力なし、下肢脱力あり。休校がちに。吐き気、頭がくらから。四肢末端が冷たく変色。唾液が出ない、声がかれ、倦怠感、足の脱力、口内乾燥、くらくら感、1.5年後頻尿、口渇、陰股部にできもの(アフタではなく、針反応もない)、舌がヒリヒリ。	あり	軽快傾向	四肢末端が冷たく変色したことや、陰股部にできもの(アフタではなく、針反応もない)は、末梢の動脈血拴塞症によるものとして矛盾しない。
16	12	サ	3回	初回当日	ASD	接種日夕方、微熱、局部腫脹、痛みが右腕(肘～前腕)から指先、膝などに移動、転倒しやすい。2回目は痛み増強、のた打ち回るほど。3回目同様の症状あり。痛みや痛みの移動には波がある。3回目から約11か月後、右手指先が痛い、手指、足、腕の痛み。頭痛、右膝痛、肘痛あり眠れない。	あり	継続中	移動、反復する疼痛、転倒しやすいなど、多発性微小血拴症として矛盾しない。
17	13	サ	3回	2回後16日	喘息、アトピー	眩暈、気分不良、頭痛、咽頭痛、腹痛、湿疹増悪、上肢しびれ、皮膚に苔癬化あり(顔部)。1回目と3回目接種後に眩暈あり。腹痛と頭痛が繰り返されている。	否定できない	継続中	複数個所の痛みやめまい、皮膚症状などがあり、典型的とは言えないが否定はできない。
18	14	サ	3回	3回後31日	脱力発作	3回目接種1か月後、夜に下肢脱力。受診時も両下肢の軽度筋力低下。右上肢運動麻痺、四肢脱力あり。脳波異常を認めない脱力発作を、月に数回ないし十数回繰り返している。腱反射正常、血液検査、X-ray、頭部CT、ECG、EEGなど異常なし。	あり	継続中	てんかんの脳波異常を認めない脱力発作を繰り返しているが、MRIやCTでは異常なないので、脳内の微小血拴症として矛盾しない。むしろ可能性が大いにありうる。
19	13	サ	3回	3回後100日	記載なし	右肘痛、右くるぶし内側腫脹、圧痛。右4.5指しびれ、両手指、左足指、左膝裏側、右足関節、両手指関節、両手指、右肘、左足趾の疼痛、上腕骨外顆と内顆に圧痛。可動域制限なし。突発的痛み。	あり	継続中	体各部位の痛みが急に起きる。可動域制限はないため、関節そのものの痛みではないようだ。多発性微小血拴症として矛盾しない。
21	15	サ	3回	3回後26日	なし	関節痛。右環指腫脹疼痛、両膝、足中足趾趾間節(MTP)痛、CK上昇(2527 IU/L)、抗核抗体やRFは陰性。右母指指節間関節痛、腫脹。足痛みが軽快するとCKは116 IU/Lに低下。	乾癬性関節炎(関節症性乾癬)	継続中	膠原病がベースにあると考えられるが、足の痛みがあるときにはCKが上昇している。このことは、多発性微小血拴症が生じている可能性も否定しえない。
24	13	サ	3回	3回後133日	脊柱側湾症	瞬間的に前胸部、背部の鈍痛、体熱感、背部、肋骨、胸の鈍い痛み、眩の違和感、移動する激痛が数分持続、締め付けられるような痛み。右手握力低下、内臓をえぐられるような痛み。自己抗体陰性、胸部レントゲン異常なし。	あり	継続中	移動する突発性の激痛が数分持続し、1日数回起きる、というのは、多発性微小血拴症の典型的な症状。

症例4,20,22,23の詳細な情報は示されていないので、まとめ表から除いた。

20例のうち、多発性微小血栓症の可能性が高い2例のほか、可能性があると考えられた例が12例あり、これらを合計すると14例(70%)が多発性微小血栓症と矛盾しない例と考えられた。症例11および17は、可能性が否定できないと考えられた。若年性特発性関節炎(JIA)やSLE、乾癬性関節炎など、自己免疫疾患と考えられた4例を除き、原因不明の慢性反復疼痛を呈した16例は、全例で、多発性微小血栓症の可能性が高い(2例)、可能性あり(12例)、あるいは否定できない(2例)という結果であった。症例2のように小脳に器質的病変をきたしている例もあり、やや軽快傾向がある例もあるが、大部分の例で症状は継続している。軽快していても、再燃している例があり、今後年数を経たからの症状の再燃も懸念される。

自己免疫疾患に抗リン脂質抗体症候群が合併することがしばしばある⁴⁾ことを考慮すると、自己免疫疾患であっても、多発性微小血栓症が合併する可能性は大いにありうる。現に、症例10では、JIAと診断される一方、胃潰瘍を認めている。胃潰瘍は粘膜栄養血管の血栓症によっても生じうるため、この例でも微小血栓症の関与は否定できないであろう。

抗リン脂質抗体症候群の2006年診断基準

Hughesらにより、SLEなどに合併する血栓症^{5,6)}や流産⁶⁾、あるいは中枢神経症状⁶⁾と抗リン脂質抗体の一つであるループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant: LA)との密接な関係が1983年に指摘され、その後、Bingleyら⁷⁾により抗リン脂質抗体症候群(Antiphospholipid antibody syndrome :APS)と呼ばれるようになった。さらに、SLEなどに続発するAPSと区別するために、原発性APS(primary APS)と呼ばれるようになった⁸⁾。

表2 抗リン脂質抗体症候群改訂診断基準(改訂 Sapporo classification)⁹⁾

臨床所見が1つ以上あり、1つ以上の検査所見が12週以上離れて確認できた場合に抗リン脂質抗体症候群と診断する。	
臨床所見	血栓症
	動脈、静脈、小血管の血栓症の臨床的エピソード(画像検査や病理検査などの検査で確認)。血管の大小や発生組織や臓器を問わないが血管炎によるものや、表層静脈血栓は除く
	妊娠合併症(1項目以上)
	a) 妊娠10週以降の形態的正常胎児の原因不明の死亡が1回以上 b) 子癇、重症妊娠高血圧や胎盤機能不全による34週未満の形態的正常胎児の早産が、1回以上 c) 妊娠10週未満の自然流産が3回以上連続(母体の解剖学的異常や内分泌学的異常、父母の染色体異常による場合を除く)
検査所見	1. ループスアンチコアグラント(LA)陽性 2. 抗カルジオリピン抗体(aCL抗体: IgGまたはIgM)が中等度以上陽性(≥40 GPLまたは≥40 MPLあるいは対照の99%タイル以上) 3. β2-GP-1抗体(IgGまたはIgM)が中等度以上(対照の99%タイル以上)

文献4,10,11を参考に、文献9の改訂診断基準の趣旨を損なわないように一部表現を変更(原文には多数の脚注あり、詳細は文献9を参照のこと)

2006年に改訂された「抗リン脂質抗体症候群」診断基準^{4,9-11)}を表2に示す(文献4,10および11を参考に、文献9の改訂診断基準の趣旨を損なわないように一部表現を変更している)。簡略すると、血栓症(動脈、静脈、もしくは微小血管)のエピソードがあり、画像や

組織など(ドップラーによる確認も含む)で血栓が確認されているか、早死産や習慣性流産など妊娠合併症があり、かつ3種類の抗リン脂質抗体のうち一つでも、12週離れて2度以上陽性となれば、「抗リン脂質抗体症候群」確定例と診断される。1999年には検査は、ループスアンチコアグラント (LA)と抗カルジオリピン抗体(aCL 抗体)の2種類のいずれかが6週間離れて2回以上陽性となることとされていたが、2006年の改訂で、抗β2-GP-1抗体が加わり、いずれの検査でも、12週離れて(かつ5年以上は離れていないこと)という条件に変更されている。

抗リン脂質抗体といっても、現在検査されているのは、上記の3種類の抗体だけであるが、このほかにも、ホスファチジルエタノラミン(PE)、ホスファチジックアシッド(リン酸:PA)、ホスファチジルセリン(PS)、ホスファチジルイノシトール(PI)など、様々なリン脂質があり、それぞれに対する自己抗体が形成される(表3)¹¹⁾。

そのため臨床症状からは抗リン脂質抗体症候群が強く疑われるものの、抗体が陽性に出ない例がかなり存在し、血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群(SNAPS)と呼ばれている¹¹⁾。これらの例では、2006年改訂診断基準記載の3つの抗リン脂質抗体以外の様々な自己抗体検査(表3)が推奨されており、これらを検査することにより、新たに抗リン脂質抗体症候群の診断が可能となる¹¹⁾。

表3 診断基準非掲載の抗リン脂質抗体

1.抗・PE抗体
2.カルジオリピン(CL)以外の陰性荷電リン脂質(PA,PS,PI)に対する抗体
3.β2GPIの抗ドメイン I 抗体
4.Vimentin/CL複合体抗体
5.抗PT:抗PT-抗体と抗PS抗体
6.annexinA5耐性アッセイ
7.IgA型aCLとIgA型β2GPI抗体

PE phosphatidylethanolamine
CL:cardiolipin
PA phosphatidic acid
PS phosphatidylserine
PI phosphatidylinositol
β2GPI β2glycoprotein I
PT factor Xa-prothrombin

文献11より改変引用

抗リン脂質抗体の種類によって、血栓を形成する部位に違いがあつて、そのために当然ながら症状が異なるため、共通する診断基準にはない症状についても、これで説明が可能であるとの報告もある¹²⁾。

抗リン脂質抗体症候群に伴う舞踏病では、舞踏病のエピソード中に撮ったCTやMRIは正常であった¹³⁾。さらに、舞踏病が自然に消褪したり、同じ人物でも反対側に現れたりもする。このことから、抗リン脂質抗体症候群における舞踏病は、脳梗塞というよりも、可逆的な虚血の形で生じている可能性が論じられている¹³⁾。てんかん性の痙攣や痙攣重積を繰り返すにも関わらず、MRIや脳波で異常が認められない例が報告されている¹⁴⁾が、これらについても、脳の可逆的な虚血の影響がありえよ(詳細は次項に)。

さらには痙攣があり、脳波では異常がなくても、発作3日後のMRIでは両側頭頂部に信号の変化があり、1か月後には消失していたという報告もある¹⁵⁾。

したがって、「抗リン脂質抗体症候群」の診断に際しては、確定診断には上記の診断基準を尊重するとしても、その診断基準を満たさないからと言って、この症候群であることを否定してはならないと考える。画像診断は、不可逆的で大きい閉塞病変があって初めて可能である。ドップラー検査も、ある程度の大きさのある血管でしか、血栓を証明することはできないであろう。画像診断にこだわることなく、症状の経過で微小血栓症でしか説明ができない症状があれば、抗リン脂質抗体症候群の可能性を疑う必要がある。可能なら、詳細な抗体検査を実施し、経過を見ていく必要がある。

抗リン脂質抗体症候群の身体症状

神経が通っている部位の動脈が詰まれば、強烈な痛みが生じる。痛みが生じない部位は、脳内の血管や消化管粘膜の表面の微細な血管、大血管内面の栄養血管、心内膜小血管、肝臓や脾臓内の血管などごく限られている。ほとんどの組織では、小さい血管が詰まってもその部分に激痛が生じるとともに、その組織・臓器の機能に応じた症状が出現する。

妊娠中に胎盤内で血栓が生じると、習慣性流産や、早産・死産となる。筋肉の栄養血管では筋肉痛や CK の上昇、腸管では虚血性腸炎や下痢、腸潰瘍、皮膚では激しければ皮膚潰瘍、軽度なら網状皮斑や紫斑、心臓では心筋梗塞や狭心症発作、弁膜症、心不全が、肺では重症例で急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、肺出血、肺水腫、腹部臓器では、腎障害、血尿、肝障害、脾梗塞、副腎不全などが生じる。関節の栄養血管で血栓が形成されると、関節痛となって現れ、関節に器質的な傷害が生じたら、修復のための炎症反応が生じうる。さらには、皮膚の極めて小さな血管の血栓が多発して、皮膚に微細な損傷が生じると、その修復のためにマスト細胞が活性化されて脱顆粒し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターが放出されて痒みやじんましん、発疹といった症状となることが理論的に考えられる。

血栓が形成されて、最も多彩な症状が生じる部位は中枢神経系であろう。閉塞した部位によって、それぞれに応じたあらゆるタイプの中枢・末梢神経系の症状を呈する可能性が理論的に考えられる(神経系の症状については、後でまとめて述べる)。

しかしながら、血栓が形成されて一時的に阻血・虚血あるいは乏血を生じ、痛みや臓器特有の症状が生じて、線溶系の働きで血栓が溶解すると血流が再開する。このため、疼痛をはじめ、臓器・組織特有の症状が消失し、また別の部位で血栓が形成されると、痛みや症状が移動しているように見える。中枢神経系の症状でも先述のように、片側の舞踏病が消えて反対側に起きる現象や、CTやMRIで検出できないことなどから梗塞というよりは可逆的な虚血が想定されている¹³⁾のも、血栓の形成と溶解による症状と考えられる。

さらには、症例6と8で解説したように、緊張や運動で症状が増悪し、温めたり即効性 α ブロッカーのフェントラミンで症状が改善することも、血管の収縮で阻血が増悪し、拡張で血流が再開する可逆的な虚血であることを示唆している。

ところで、多発性の血栓による疼痛や感覚異常が、末梢神経の支配領域とは全く無関係に生じるのは当然である。血管内にできた血栓であることを想定できず、神経系の異常と考えてしまうと説明不能に陥り、医師は診断ができなくなる。そのため、比較的名前が知られた病名、たとえば

「線維筋痛症」や「複合性局所疼痛症候群 :Complex regional pain syndrome(CRPS)」などの病名がつけられることがある。いよいよわからない場合には、「身体化障害あるいは転換性障害(以前「ヒステリー」と呼ばれていた病態)」などとされることは、被害者の会からの情報^{1b,c)}でもうかがうことができる。

一方、全身の多発性の血栓塞栓症のために、中には短期間で多臓器不全を伴い致命的な経過をとることがあり、これらは catastrophic antiphospholipid syndrome(劇症型抗リン脂質抗体症候群)と呼ばれる¹⁶⁻¹⁸⁾。

抗リン脂質抗体症候群の神経症状

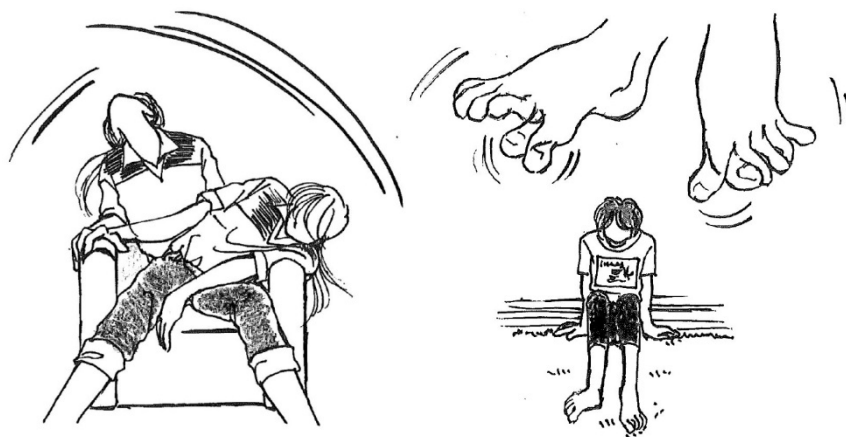
抗リン脂質抗体症候群では、体のあらゆる部位の微細な血管から比較的大きな血管まで血栓症を起こしうる。したがって、脳内や脊髄内から末梢の神経節まで、理論的には、あらゆる神経経路が障害されうる。そうは言っても好発部位があるため、比較的多い神経障害について、総説論文では解説されている^{9,19-24)}。表4は、文献19の表を元に、その他の総説論文²⁰⁻²⁴⁾や診断基準⁹⁾を参考にして加筆したものである。

表4 APS による中枢神経症状・所見

脳血管障害
脳梗塞
一過性脳虚血発作
一過性黒内障
視神経障害
脳静脈血栓症
頭痛および片頭痛
てんかん
舞踏病,筋緊張異常,錐体外路症状
認知機能の障害
認知症(痴呆)
多動性障害と行動異常
精神障害
うつ病
精神病
その他関連しうる神経症状・所見
多発性硬化症(様神経障害)
横断性脊髄炎
特発性頭蓋内圧亢進
ギランバレー症候群
感音性・神経性難聴(聾)

文献19を元に文献20-24の情報も追加

図 舞踏病様、ジストニア様の症状を示すイラスト



左図 :ジストニア/舞踏病様の不随意運動。 右図 :アテトーゼ/舞踏病様の不随意運動。

被害者の会のホームページ³⁾(<http://shikyukeigan.fem.jp/>)に紹介されている被害者の症状をイラスト化したもの(葉のチェックは命のチェックNo52より)

神経機能の重要な部分の血管が阻血しても一時的で溶解すれば神経症状も一時的であるが、血栓が溶解しなければ、ニューロンは死滅するために、神経症状が持続することになる。

舞踏病、ジストニア、アテトーゼ様の動きが持続している被害者の映像が、被害者の会のホームページ³⁾にアップされている(<http://shikyukeigan.fem.jp/>, 図参照)。自分の意志ではコントロールすることができない、まさしく不随意運動そのもので、極めて印象的である。

錐体外路系が虚血障害を起こせば、舞踏病やジストニア、パーキンソン症状など大きな不随意運動が生じたり、チックやアテトーゼなども起こりうる。先述のごとく、半身の舞踏病が治まったと思うと、反対側の舞踏病が起き、CT や MRI でも異常が検出されない、と言ったことがしばしばある。血栓症が永続して器質化してニューロンの壊死を起こせば神経障害は永続し、病変が大きければ MRI などで検出可能な場合はもちろんある。

定型的な多発性硬化症と、多発性硬化症には一般的でない症状を伴う非定型的な多発性硬化症患者の場合では、抗リン脂質抗体陽性例は、非典型的な多発性硬化症に圧倒的に多いとされている²⁰⁾。

頭痛・片頭痛については、改訂診断基準⁹⁾ではエビデンスが少ないと評価されているが、理論的には十分に可能性があり、除外することは不適切であろう。

多発性硬化症や炎症性腸疾患、SLE、リウマチなどの典型的自己免疫疾患に、抗リン脂質抗体症候群が合併していることも多いので、診断困難な病態に際しては、抗リン脂質抗体症候群を想定して、表2および表3の抗リン脂質抗体検査が必要である。

日本では原因不明の痛みが多いのか？

日本では、海外に比較して持続する痛みが特に大きく問題にされている。正確な頻度の比較は不可能であるが、日本における抗リン脂質抗体症候群では、静脈系の血栓に比較して動脈系

の血栓が多いとされている²⁵⁾。静脈の血栓はあまり痛みを伴わず、動脈血栓は痛みを伴いやすい。このことが、日本で HPV ワクチン接種後に疼痛性の病態が目立つ原因かもしれない。

HPV ワクチン接種後の抗リン脂質抗体症候群

では、HPV ワクチンで抗リン脂質抗体症候群が誘発されるのであろうか。PubMed を、“antiphospholipid syndrome vaccine”で検索すると26件ヒットするが、“hvp vaccine”を加えると何もヒットしない。SCOPUS を検索すると、それぞれ95件と1件がヒットした。ただし“hvp vaccine”を加えてヒットした1件は、サーバリックスで用いたアジュバント(AS04)の安全性を主張する製薬会社の作成した論文²⁶⁾であり、検討した自己免疫疾患に、抗リン脂質抗体症候群が含まれているために検索でヒットしたものである。

ガーダシルの申請資料概要²⁷⁾の有害事象として、初回接種から7か月目以降2年までに発症した自己免疫疾患として、ガーダシル群と対照群にそれぞれ1人ずつ抗リン脂質抗体症候群が報告されていたが、因果関係の評価は不明であり、積極的に HPV ワクチン接種後に抗リン脂質抗体症候群が発症したことは、全くこれまでに報告されていない(註)。

註 :その後の検索により、数例の報告があることが確認されている(文末【追加情報】参照)

Tomljenovic ら²⁸⁾による例は、HPV ワクチンを接種後、刺すような痛みや片頭痛をはじめ、さまざまな神経症状や記憶障害などが出現した後、2例とも突然意識消失して死亡した。通常の脳の組織学的検査ではニューロンの脱落はなく、炎症反応やグリアの増生も認めなかったという。Tomljenovic らは、抗リン脂質抗体症候群についての考察をしていないが、臨床的な経過と突然死したにも関わらず組織学的な所見が極めて乏しいことが、逆に抗リン脂質抗体症候群を疑わせる。

感染/ワクチン/アジュバント誘発性抗リン脂質抗体症候群

感染後に自己免疫疾患がしばしば生じること、抗リン脂質抗体症候群も感染後に生じることが以前から知られていたことを、Blant および Shoenfeld らが総説²⁹⁻³¹⁾で述べている。また、抗リン脂質抗体の一つであるβ2GPI と破傷風トキソイドワクチンの分子構造に類似点があることから、破傷風トキソイドをある種の実験動物に接種したところ、消失胎仔数が多くなり、抗リン脂質抗体症候群を発症させることができた³²⁾。またヒトでもジフテリア-破傷風ワクチン接種数か月後に臨床的/血清学的に確実な抗リン脂質抗体症候群を発症した²⁹⁾。一人は首の痛みや突発性の筋肉攣縮、Lhermitte 徴候(頸部を前屈させると、四肢や体幹への電撃様の異常感覚の放散が誘発される徴候)、痙性四肢麻痺、両側視神経炎など、特徴的な臨床経過と検査結果から抗リン脂質抗体症候群と診断され、ワクチンとの関連は否定できないとされている²⁹⁾。

遺伝子組み換え B 型肝炎ワクチン接種後にも抗リン脂質抗体が証明されている³³⁾。85人の健康な学生(女性63人、男性22人、平均年齢20.8歳)に対して、B 型ワクチンを3回接種したところ、1回目のワクチン接種から1か月後に、一部の人で、IgG または IgM の抗カルジオリピン抗体(aCL)、抗β2GPI 抗体、もしくはループスアンチコアグラント(LA)の変化が認められた(p<0.001)。2人は aCL が一過性に中等度にまで上昇して5か月後に低下し、2人は抗核抗体が6か月間の追

跡期間中陽性であった。こうしたことから、B型肝炎ワクチンは頻度は低いものの、抗カルジオリピン抗体を誘導しうると結論づけられている³³⁾。

インフルエンザワクチンについても、稀にはあるが、抗リン脂質抗体症候群が報告されている²⁹⁾。また、別の調査³⁴⁾では、92人の健康成人に対してインフルエンザワクチンを接種し、抗β2GPI抗体など抗リン脂質抗体を測定し、有意ではないものの、1か月後や6か月後にIgMやIgAの抗β2GPI抗体の上昇を認め、15%でループスアンチコアグラント(LA)の上昇を認めている。7人(8%)で自己抗体が上昇したままであり、2人には抗リン脂質抗体が上昇し続けていた(1人はIgM型LA,1人はIgA型抗β2GPI抗体)。抗リン脂質抗体症候群の臨床症状は認められなかったが、ワクチン接種後の抗リン脂質抗体の上昇の頻度は少なくないことが示されている。

さらには、自己免疫疾患に罹患傾向のない2つの系のマウスに対して、種々のアジュバントを加えたり、アジュバントで前処置をして破傷風トキソイドを接種し、抗リン脂質抗体症候群を誘発させることができている³⁵⁾。

こうしたことから、アジュバント誘発性自己免疫症候群(Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvant: ASIA)と、抗リン脂質抗体症候群との関係が指摘されている^{29,30)}。

表5に、抗リン脂質抗体症候群との関連が、ヒトあるいは動物実験で指摘されているワクチンとアジュバントをまとめて示し、表6には感染やワクチン、あるいはアジュバントと抗リン脂質抗体症候群との関連に関する要点を文献31の表を引用し、一部改変して示した。

表5 APSと関連あるワクチン/アジュバント

ワクチン
破傷風トキソイド
B型肝炎ワクチン
インフルエンザワクチン
アジュバント
Freund adjuvant (complete/incomplete)
アルミニウムアジュバント
MPL(monophosphoryl lipid A)?

文献29の記述を元に30-34の情報を加えた。

表6 ワクチン/アジュバントとAPSの要点

1.抗リン脂質抗体症候群(APS)は、感染およびワクチンによって誘発される
2.健康人に破傷風トキソイド接種すると、抗β2GPIを誘導する/抗破傷風トキソイドは、分子構造が類似するため交差反応がある。
3.破傷風トキソイドワクチンは接種マウス系とアジュバントの違いによりAPSを誘導する。
3.感染やワクチン誘発性APSは、アジュバント誘発自己免疫症候群(ASIA)と関連がある。

文献31を元に改変。

HPV ワクチンによる抗リン脂質抗体症候群の可能性

臨床的に抗リン脂質抗体症候群の徴候がなくとも検査すると、かなりの頻度で抗リン脂質抗体や他の自己抗体の上昇が認められる可能性がある。本誌4月号³⁶⁾や8月号²⁾で指摘したように、HPVワクチンは、強力なアジュバントを含有する。特にサーバリックスのアジュバントAS04は、リポ多糖体中の強力なアジュバント成分であるリピッドAの誘導體(MPL:単リン酸リピッドA)と水酸化アルミニウムからなるアジュバント複合体である。もともと、高い抗体価を持続させる目的で添加しているため、アジュバント作用が強力であり、著しく高頻度の疼痛が示すように組織傷害性が強く、接種直後から失神・意識消失が著しく高頻度である²⁾。

感染に対する免疫の形成にpathogen associated molecular patterns (PAMPs)が関係すると同様の発想で、組織傷害が生じた場合の免疫形成に、damage associated molecular patterns

(DAMPs)が想定され、それが引き金となって免疫反応カスケードが進行する機序が自己免疫の形成にも関係するとの仮説が提案されている³⁷⁾。

リン脂質は生体二重膜の基本的な成分である。感染や損傷によって組織・細胞が傷害されれば、大量のリン脂質が放出され、分解・処理される。その過程で非自己化したリン脂質に対する自己抗体が形成される可能性は否定できないであろう。生体成分の中では極めて豊富な物質であるため、形成される自己抗体の量も他の物質に対する自己抗体に比較すると多いかもしれない。自己抗体との反応で生じる病態が極めて非特異的であるために目立たないだけで、実際には、診断されているよりもはるかの多くの疾患に関係している可能性が考えられよう。

厚生労働省研究班の共通の診療指針について

HPV ワクチンの接種を受けた人に生じる原因不明の痛みやしびれなどの害について、信州大を中心とする六大学病院でつくる厚生労働省研究班(代表・池田修一信大脳神経内科教授)が、「共通の診療指針を作り、患者を体系的に診る専門医療体制を整えた」と報道されている³⁸⁾。しかしながら、報道された共通の診療指針には、「1.詳細な問診 2.身体診察 3.血液検査は免疫学的な抗体検査(一部患者への脳脊髄液検査) 4.MRI 5.一部患者への末梢神経伝導速度測定 6.一部患者への起立試験、可能な限りホルモン測定も」という6項目が記載されているものの、現在のところ、抗リン脂質抗体症候群の診断に必要な、「血栓症の診断」や、「抗リン脂質抗体検査」が含まれているかどうかは不明である。含まれていないならぜひともこれらの検査を含めることを提案する。

臨床の場では

臨床医は、HPV ワクチン接種後の患者の訴えを適切にとらえ、多発性微小血栓症と抗リン脂質抗体症候群の可能性を念頭において診療し、必要な検査をタイミングを失せずに行う必要がある。

【追加情報】

本稿脱稿後に、「sle AND hpv vaccine”で検索したところ、PubMed 7件、SCOPUS15件がヒットし、その中の1文献³⁹⁾に、6症例中2例で抗リン脂質抗体が陽性であったと報告されていた。

1人はSLE様症状に抗核抗体と抗カルジオリピン抗体が陽性であった。もう1例は、発熱と頭痛や関節痛を伴いIgM型の抗カルジオリピン抗体とループスアンチコアグラントが持続陽性であり、MRIで異常が認められないことから、抗リン脂質抗体症候群の所見に一致するとされている。

またこの文献³⁹⁾で引用されていた米国FDAへの自発報告害反応の分析結果⁴⁰⁾では、12,424件のHPV ワクチン接種後の害反応報告中(9910件はガーダシル単独使用例)、ギランバレー症候群42件、横断性脊髄炎10件、深部静脈血栓症56件が報告され、深部静脈血栓中2件は抗リン脂質抗体症候群と報告されていた。また、6~17歳女性では深部静脈血栓のPRR(相対報告比)は4.8(p=0.04)、18-29歳ではPRRが6.7(p=0.006)であり、どちらの年齢でも有意な害反応シグナルが検出された。

本稿の一部は、「薬のチェックは命のチェック」No 52(2013年10月発行)に掲載した。

被害者の会³⁾から提供された情報の事例(文献1b,c より)

【番号】	6		
【初診時年齢】	13	【年代】	10代
【ワクチン名】	サーバリックス		
【接種日1】	平成23年5月2日	【ロット1】	AHPVA122BA
【接種日2】	平成23年6月14日	【ロット2】	AHPVA122AA
【接種日3】		【ロット3】	
【既往歴等】			
【主訴】	側腹部痛、下肢痛		
【診断】	CRPS		
【鑑別診断】	線維筋痛症、難治性疼痛、発作性疼痛、身体表現性障害		
日付	【臨床経過】		
平成23年5月2日	サーバリックス1回目接種。		
平成23年6月14日	サーバリックス2回目接種。 接種して帰宅後夜から痛みが始まった。発作的に太ももなどが痛くなり、 痛みが移動するとの訴え。		
平成23年6月15日	A医療センター受診。血液検査で炎症疾患否定的。 神経内科の診察で、「脳神経異常なし、眼振なし、筋力筋緊張異常なし 深部腱反射異常なし。失調所見なし。感覚障害なし。」の記載。		
平成23年6月18日	B小児科受診。デパス処方。		
平成23年6月20日	登校するも、痛みが1日に30回以上生じた。持続時間は5秒から5分。 ロキソニン、デパス無効。C病院紹介となる。		
平成23年6月21日	C病院受診。下肢、腰、顔の痛み、全身性、非対称性、 表在性、移動性の短時間の自発痛。特定の圧痛点なし。浮腫なし。 気温の変化や緊張、運動などで痛みは増強。筋注部MRI異常なし。		
平成23年7月5日	ナイキサン無効で、7/5よりトリプタノール処方。レキソタン、芍薬甘草湯 も併用を試みたが症状が継続。		
平成23年7月26日	リリカ併用し、ある程度奏功した。		
平成23年9月27日	治療奏功しないため、治療目的で入院。 トリプタノールをサインバルタに切り替える形で開始した。 ノイロトロピン、トラムセット投与される。		
平成23年10月11日	経過中、ほぼ、肩、背中、四肢などの部位に疼痛を生じた。 移動している痛みで、温めると軽減するとの記載もあり。		
平成23年10月20日	退院。リリカ、サインバルタ継続。 心療内科でのフォローアップ目的で、B医療センター紹介。		
平成23年10月20日	コルヒチン開始。		
平成23年11月20日	以降も同様の症状続く。登校はできているが、早退、保健室利用もあり。 リリカ中止。		
平成24年6月21日	C病院受診。6/18ごろから全く痛みが消えた。 6/23に胃痛あり。6/26には再び痛み症状増強。		
平成24年8月14日	痛みは1日数回から20回。日常生活は送れている。		
平成24年10月ごろ	再び痛みが悪化するようになる。		
平成24年12月6日	テグレートール開始。有効につき継続。 現在は自力登校するが、痛みで休む日もある。 テグレートール、トリプタノール継続中。 心療内科でのフォローも続けている。		

参考文献

- 1) 平成25年度第2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25年度第2回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)

- a) ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について(勧告)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034kbt.html>
- b) 配布資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f.html>
- c) 配布資料, 議題2: 資料2-7 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会から提示のあった症例
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034ht7_1.pdf
- d) 配布資料, 議題2: 資料2-8 子宮頸がん予防ワクチン接種後の疼痛関連症例等について
http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034g8f-att/2r98520000034hte_1.pdf
- 2) 浜六郎, HPV ワクチンによる意識消失の頻度とその発症機序についての考察, TIP 「正しい治療と薬の情報」28(4): 67-74. 2013. https://tip-online.org/memberspdf/2013_08.pdf
- 3) 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会 <http://shikyuuukeigan.fem.jp/>
- 4) 堀田哲也, 抗リン脂質抗体症候群の臨床と基礎的研究の進歩, 日本臨床免疫学会会誌, 2012, 35(6): 481-494
- 5) Boey ML, Colaco CB, Gharavi AE, Elkon KB, Loizou S, Hughes Thrombosis in systemic lupus erythematosus: striking association with the presence of circulating lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Oct
- 6) Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Oct 15;287(6399):1088-9.
- 7) Bingley PJ, Hoffbrand BI. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. J R Soc Med. 1987 Jul;80(7):445-8.
- 8) Asherson RA, Hughes GR. Recurrent deep vein thrombosis and Addison's disease in "primary" antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1989 Mar;16(3):378-80.
- 9) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.
- 10) 大友耕太郎, 抗リン脂質抗体測定の意義, 日本臨床免疫学会会誌, 2012, 36(2): 63-70
- 11) Nayfe R, Uthman I, Aoun J, Saad Aldin E, Merashli M, Khamashta MA. Seronegative antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford). 2013 Aug;52(8):1358-67
- 12) Cardoso F. Difficult diagnoses in hyperkinetic disorders - a focused review. Front Neurol. 2012;3:151.
- 13) Bingley PJ, Hoffbrand BI. Antiphospholipid antibody syndrome: a review. J R Soc Med. 1987 Jul;80(7):445-8.
- 14) Maalouf NN, Hinduja A, Shihabuddin BS. Primary antiphospholipid syndrome manifesting as partial status epilepticus. Neurosciences (Riyadh). 2013 Apr;18(2):160-2.
- 15) Spreafico R, Binelli S, Bruzzone MG, Croci D, Rumi V, Angelini L. Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and isolated partial seizures in adolescence. A case report. Ital J Neurol Sci. 1994 Sep;15(6):297-301.
- 16) 山崎雅英, 劇症型抗リン脂質抗体症候群, 日本臨床免疫学会会誌 28 (6): 357-364,2005

- 17) Asherson RA, Cervera R [Catastrophic antiphospholipid syndrome](#). Curr Opin Hematol. 2000 Sep;7(5):325-9
- 18) Triplett DA, Asherson RA [Pathophysiology of the catastrophic antiphospholipid syndrome \(CAPS\)](#). Am J Hematol. 2000 Oct;65(2):154-9
- 19) Arson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. [The antiphospholipid syndrome as a neurological disease](#). Semin Arthritis Rheum. 2010 Oct;40(2):97-108.
- 20) Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hughes GR. [Central nervous system involvement in the antiphospholipid \(Hughes\) syndrome](#). Rheumatology (Oxford). 2003 Feb;42(2):200-13
- 21) Rodrigues CE, Carvalho JF, Shoenfeld Y. [Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome](#). Eur J Clin Invest. 2010 Apr;40(4):350-9.
- 22) Cimaz R, Meroni PL, Shoenfeld Y. [Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome \(Hughes syndrome\)](#). Lupus. 2006;15(4):191-7.
- 23) Katzav A, Chapman J, Shoenfeld Y. [CNS dysfunction in the antiphospholipid syndrome](#). Lupus. 2003; 12(12): 903-7
- 24) Chapman J, Rand JH, Brey RL, Levine SR, Blatt I, Khamashta MA, Shoenfeld Y. [Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies](#). Lupus. 2003;12(7):514-7
- 25) Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. [Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome](#). Lupus. 2012 Dec;21(14):1506-14
- 26) Descamps D, Hardt K, Spiessens B, Izurieta P, Verstraeten T, Breuer T, Dubin G. [Safety of human papillomavirus \(HPV\)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine for cervical cancer prevention: a pooled analysis of 11 clinical trials](#). Hum Vaccin. 2009 May;5(5):332-40
- 27) 申請資料概要 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
MSD(株)ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリンジに関する資料
- 28) Tomljenovic L, Shaw CA [Human papillomavirus \(HPV\) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds?](#) Ann Med. 2013 Mar;45(2):182-93. Epub 2011 Dec 22.
- 29) Blank M, Israeli E, Shoenfeld Y. [When APS \(Hughes syndrome\) met the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants \(ASIA\)](#). Lupus. 2012 Jun;21(7):711-4.
- 30) Katzav A, Kivity S, Blank M, Shoenfeld Y, Chapman J. [Adjuvant immunization induces high levels of pathogenic antiphospholipid antibodies in genetically prone mice: another facet of the ASIA syndrome](#). Lupus. 2012 Feb;21(2):210-6.
- 31) Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y [Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome](#). Curr Opin Rheumatol. 2012 Jul;24(4):389-93

- 32) Živković I, Stojanović M, Petrusić V, Inić-Kanada A, Dimitrijević L. [Induction of APS after TTd hyper-immunization has a different outcome in BALB/c and C57BL/6 mice.](#) Am J Reprod Immunol. 2011 May;65(5):492-502
- 33) Martinuc Porobic J, Avcin T, Božić B, Kuhar M, Cucnik S, Zupancić M, Prosenč K, Kveder T, Rozman B. [Anti-phospholipid antibodies following vaccination with recombinant hepatitis B vaccine.](#) Clin Exp Immunol. 2005 Nov;142(2):377-80.
- 34) Toplak N, Kveder T, Trampus-Bakija A, Subelj V, Cucnik S, Avcin T. [Autoimmune response following annual influenza vaccination in 92 apparently healthy adults.](#) Autoimmun Rev. 2008 Dec;8(2):134-8.
- 35) Dimitrijević L, Živković I, Stojanović M, Petrušić V, Živančević-Simonović S. [Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine.](#) Lupus. 2012 Feb;21(2):195-202
- 36) 打出喜義, 小林真理子, 浜六郎, 別府宏暉, HPV ワクチンの効果と害, TIP 「正しい治療と薬の情報」 2013 : 28(2) : 17-27. <http://tip-online.org/>
- 37) Kono H, Rock KL [How dying cells alert the immune system to danger.](#) Nat Rev Immunol. 2008 Apr;8(4):279-89.
- 38) 信濃毎日, 子宮頸がんワクチン 接種副作用に共通診療指針 10月11日(金)
<http://www.shinmai.co.jp/news/20131011/KT131010FTI090010000.php>
- 39) Gatto M, Agmon-Levin N, Soriano A, Manna R, Maoz-Segal R, Kivity S, Doria A, Shoenfeld Y. [Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus.](#) Clin Rheumatol. 2013 Sep;32(9):1301-7.
- 40) Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE, Iskander J. [Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine.](#) JAMA. 2009 Aug 19;302(7):750-7