

# 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

浜 六郎 \*

\*NPO 医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

## はじめに

厚生労働省(厚労省)のワクチンの安全性を検討する専門家会議(予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議)<sup>1)</sup>では、2013年6月14日、HPV ワクチンを接種したあと、体中の痛みを訴えるケースが33例あることが報告され、「接種との因果関係が否定できず、原因が分からないため、国民に注意点を説明できない」として、積極的に接種を呼びかけるのを一時、中止すべきだという意見をまとめた。またこれを受けて、厚労省は、同14日夜、全国の自治体に対して積極的な接種の呼びかけを一時、中止するよう勧告した<sup>2)</sup>。ただし、定期接種を中止するのではないとして、希望者が接種を受けられるよう態勢の維持を求めている<sup>2)</sup>。これはすなわち、接種との因果関係を積極的に認めたわけではないということの意味している。

HPV ワクチン接種後の重篤な反応は、体中の痛みにとどまらず、ギランバレー症候群や多発性硬化症などの中枢・末梢神経疾患、SLE や関節リウマチなど自己免疫疾患<sup>3,4)</sup>あるいは、病態不明の神経系障害などにも及んでいる<sup>5a)</sup>。

しかしながら、厚労省は5月16日の検討会で、大部分の重篤な害反応(副反応)は、疫学調査によって因果関係が裏付けられていない、という検討結果を提供し<sup>5b,5c)</sup>、それ以上の情報提供はしていない。今回の検討でも報道によれば<sup>2)</sup>、「原因が分からない」としているだけである。

また、失神や意識消失に関する報告が、他のワクチンに比較して多いことは認めている<sup>5c)</sup>ものの、積極的接種の勧奨中止の決定後にも、一般向けの Q&A で、「その多くは血管迷走神経反射によると思われる一過性の失神によるもの」<sup>6)</sup> との記載をそのままにしており、重大なものとの認識がなされていない。しかし、厚労省も認める通り、他のワクチンや、注射や採血で生じる迷走神経反射による失神と比べて、HPV ワクチンでは著しく高頻度であり、重篤である。

失神・意識消失の頻度が他のワクチンと比較してどの程度高頻度であるかを分析し、高頻度かつ重篤な神経系の異常を説明しうる機序を考察した結果、単純な迷走神経性の一過性の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過性のショックの機序では説明しがたいこと、強力な免疫賦活作用を有するアジュバントを加えた HPV ワクチンにより Toll 様受容体(TLR)を介した過剰な自然免疫反応の可能性、アジュバントの不可避な細胞傷害性、最近注目され始めているリゾリン脂質の関与や、脳内の自己免疫性血管炎などを考慮する必要があると考えられたので報告する。

## 1. 失神・意識消失について

### 1.1. 米国でも、失神が DTP ワクチンの63倍

HPV ワクチン接種後の失神や意識消失に関する報告が、他のワクチンに比較して多いことを、厚労省も報告している<sup>5c)</sup>。表1は、米国の副反応報告状況を報告した5件の文献を用

いて、5種類のワクチンの副反応の頻度を比較したものから、抜き出して、HPV ワクチンの危険度を計算したものである。

米国の報告をまとめた厚労省の資料でも、「子宮頸がん予防ワクチンの副反応報告頻度は高い。また、個別の副反応では、失神について報告頻度、全副反応に占める割合ともに他のワクチンと比較して高い値を示した。」とまとめられている。

HPV ワクチンの副反応の頻度が他のどのワクチンに対しても大きいことは、表1より明らかである。死亡が7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)の方が多く以外、どの反応もHPV ワクチンが多く、全報告ではおおむね他のワクチンの2～5倍であった。特に、HPV ワクチンによる失神は、DTP ワクチンの63倍という大きなリスク比であった。

表1 米国における各種ワクチンの失神など副反応比較(厚労省まとめによる) 文献5c)より

	副反応	HPV ワクチン (4価)	インフル エンザ ワクチン	PCV7	日本脳炎 ワクチン	DTP
頻度 (10万接種対)	全報告	53.9	11.4	13.2	23.8	10.2
	重篤反応	3.3	0.9	1.9	1.8	0.7
	失神	8.2	—	—	—	0.13
	ギランバレー症候群	0.18	0.13	—	0	0.05
	死亡	0.14	0.07	0.34	0.08	0.02
各ワクチンの リスクに対する HPVワクチンの リスク比(RR) (筆者計算)	全報告	—	4.7	4.1	2.3	5.3
	重篤反応	—	3.7	1.7	1.8	4.7
	失神	—	計算不能	計算不能	計算不能	63
	ギランバレー症候群	—	1.4	計算不能	計算不能	3.6
	死亡	—	2.0	0.4	1.8	7.0

各リスク比は、HPV ワクチンのリスク比が、PCV7の死亡を除き、他のすべてのワクチンの害反応より大きいこと、特に失神に関してはDTP ワクチンの63倍という大きな危険度であることを示している。

なお、DTP ワクチンが HPV ワクチンの63倍ではなく、HPV ワクチンが DTP ワクチンの頻度の63倍であるので要注意。

DTP ワクチン(ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチン)、PCV7 :7価肺炎球菌結合型ワクチン

## 1.2. HPVワクチンの失神は他ワクチンの100倍超

### 1.2.1. HPV ワクチンで2500～3500人に1人が失神

サーバリックス注射後に報告された重篤な反応のうち、「意識消失」「失神」「失神寸前の状態」「ショック」「神経原性ショック」「意識レベルの低下」「意識変容状態」など失神関連反応が合計774件(10万接種あたり11.3件)、意識消失は539件(10万接種あたり7.9件)、ガーダシルは同様に、失神関連反応が合計283件(10万接種あたり19.6件)、意識消失は199件(10万接種あたり13.8件)であったとメーカーは報告している<sup>4c)</sup>。

接種実人数10万人当たりの報告数を計算すると、サーバリックスとガーダシルの失神関連反応はそれぞれ28件と41件、意識消失はそれぞれ、20件と29件である。失神関連反応は2500人から3500人に1人、意識消失が3500人から5000人に1人に起きることになる(表2)。

「意識消失」と「失神」などには重複例がありうるが、失神200人と失神寸前の状態114人には重複はないと思われ合計314人である。意識消失し、転倒し、骨折などの二次的な反応が生じた例も多数報告されている。

表2 失神関連反応・けいれんの他ワクチンとの頻度比較(日本のデータによる比較)

害反応	ワクチン	接種回数(万回)	接種人数(万人)*a	失神関連反応				リスク比		
				数	接種10万回対	接種10万人対	1イベント当たり接種人数単位千	対インフルエンザワクチン	対Hib+PC or 日脳ワクチン	
失神関連反応	サーバリックス	684	273	774	11.3	28.4	3.53	687	379	
	ガーダシル	145	69	283	19.6	41.0	2.44	994	548	
	合計	829	342	1057	12.7	30.9	3.24	749	413	
意識消失	サーバリックス	684	273	539	7.9	19.7	5.06	479	264	
	ガーダシル	145	69	199	13.8	28.8	3.47	699	385	
	合計	829	342	738	8.9	21.6	4.63	523	288	
失神関連反応(個々の反応の報告数を合計)	サーバリックス	684	273	459	6.7	16.8	5.95	408	225	
	ガーダシル	145	69	32	2.2	4.6	21.56	112	62	
	合計	829	342	491	5.9	14.4	6.97	348	192	
	インフルエンザワクチン(11/12+12/13)*b	10,183	5,092	21	0.02	0.04	2,425	1.0		
	Hibワクチン	1059	576	3	0.03	0.05	1,920			
	肺炎球菌ワクチン(PC)	1048	626	6	0.06	0.10	1,043			
Hib+PC	2107	1202	9	0.04	0.07	1,336		1.0		
けいれん	サーバリックス	684	273	53	0.8	1.9	51.5	52	6.4	
	ガーダシル	145	69	20	1.4	2.9	34.5	78	9.5	
	合計	829	342	73	0.9	2.1	46.8	57	7.0	
	インフルエンザワクチン(11/12+12/13)*b	10,183	5,092	19	0.02	0.04	2,680	1.0		
	日本脳炎ワクチン*b	00-04年(旧)	2,166	1,083	31	0.14	0.29	349.3		
		2010年(新)	475	237	10	0.21	0.42	237.3		
00-10年(計)		2,965	1,482	45	0.15	0.30	329.4		1.0	

\*a: 延べ接種回数推定値, および平均接種回数(企業推定)から計算された推定値が企業から提供されているサーバリックスやガーダシル, Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチンの場合は, その推定値を採用。

\*b: インフルエンザワクチンは添付文書上, 基本的に2回接種なので, 接種延べ回数を2で除した。また日本脳炎ワクチンは初回2回, 以降追加接種では1回だが, 接種延べ回数を2で除し推定接種人数とした。

痙攣やアナフィラキシーが多いと問題になった日本脳炎ワクチンに対する痙攣の頻度は, サーバリックスが6.4倍, ガーダシルは9.5倍であった。

### 1.2.2. 他のワクチンでは数10万～200万人に1人

一方, 同時に報告された Hib ワクチンや小児用肺炎球菌7価結合ワクチン(PC ワクチン)では, 失神関連反応は, 10万人接種あたり0.05人<sup>4d)</sup>と0.1人<sup>4e)</sup>であり, それぞれ200万人に1人あるいは, 100万人に1人でしかない。Hib ワクチンや PC ワクチンと同様の集計方法をサーバリックスやガーダシルで用いたとしても, 6000人あるいは2万人に1人である(表2)。年齢の違いを考慮せずに Hib ワクチンと肺炎球菌ワクチンの失神関連反応の頻度に対する HPV ワクチンの危険度(オッズ比)を求めると, サーバリックスは, 224.6倍, ガーダシルは 61.9倍, 併合すると184.2倍であった(P<0.0001)。危険度は100倍をはるかに超えていた。

サーバリックスとガーダシルの推定接種者数や失神などの報告件数を単純に合計して、Hib ワクチンとPC ワクチン、あるいはインフルエンザワクチンの失神関連反応に対するリスク比を求めたものを表2に示す。きわめて大きなリスク比であり、特に信頼区間などは示さないが、すべて  $p < 0.0001$  で有意である。

年齢の違いを考慮したとしても、Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチン、さらにはインフルエンザワクチンと比較して、HPV ワクチンの失神関連反応の頻度の高さは群を抜いている。インフルエンザワクチンに対するリスク比は、300超であった(分母が十分に大きいので、オッズ比とリスク比はほとんど同じである)。

年齢の違いを考慮する必要がないほどの倍率であることは、たとえば、インフルエンザワクチンに関していえば、すべての失神21件を10~24歳の女性接種者のみを分母とした頻度に対してでもHPV ワクチンによる失神関連反応が24倍という高頻度であることから明らかである(10~24歳の女性接種者数は不明だが、2011年の人口構成と同じと仮定して推定した355万人を使用)。

### 1.2.3. 高頻度だけでなく重篤

これらを総合すると、失神や意識消失が、HPV ワクチン注射後に極めて高頻度に生じているといえる。そして単に高頻度ということとどまらず重篤である。

たとえば、意識消失、失神、転倒、蒼白、あるいは転倒と挫傷の例がある<sup>4a)</sup>。意識消失、間代性痙攣、呼吸窮迫、蒼白、多汗症、末梢循環不全などが記載されている報告例は、報告医により非重篤例と評価されているが、回復したとはいえ、「意識消失、間代性痙攣、呼吸窮迫、蒼白」でどうして「非重篤」なのであるか、理解に苦しむ。意識消失により、二次的に骨折を生じる人も少なくない。

### 1.3. 痙攣は日脳ワクチンの6~10倍

たとえば、日本脳炎ワクチンは痙攣の頻度が高いことがよく知られている<sup>7,8)</sup>。しかし、その日本脳炎ワクチンでは約3000万回(2000年から2010年の合計)に接種して、痙攣は45人(10万回あたり0.15人)であった<sup>7,8)</sup>。日本脳炎ワクチンは、初年は2回接種し、その後毎年接種する場合には、1回接種であるが、すべて2回接種したとして計算すると、少なくともは約1500万人が接種したことになり、接種10万人あたりでは、0.3人となる。

一方、サーバリックスでは273万人が接種して痙攣は53人に、ガーダシルは69万人に接種して20人に生じたと報告された。それぞれ10万人当たり1.9人、2.8人であり、日本脳炎ワクチンに比較した危険度(オッズ比)は、サーバリックスが6.4倍、ガーダシルは9.6倍であった。

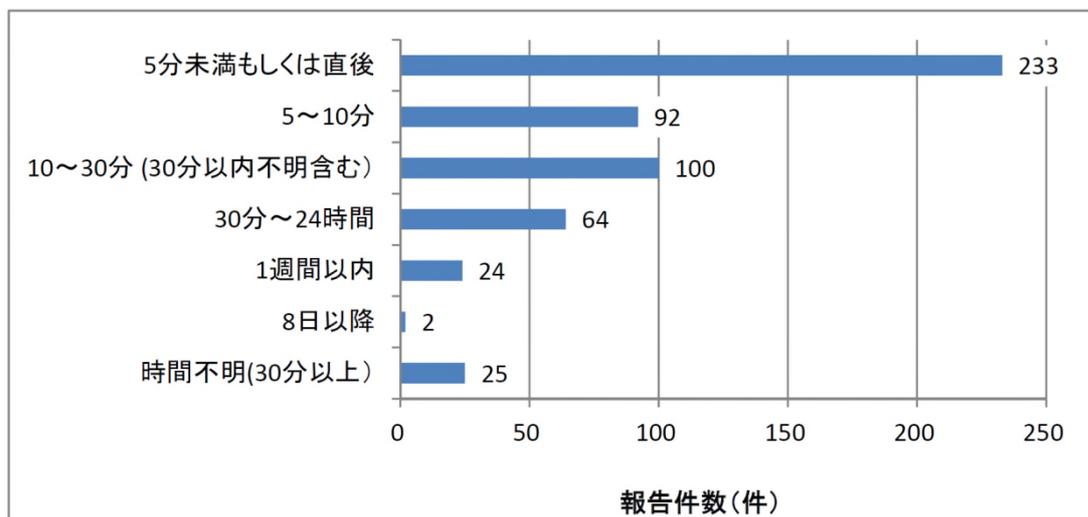
### 1.4. 失神関連反応の発症時間 :直後だけではない

厚生省が公表したメーカー作成資料<sup>4c)</sup>に基づき、サーバリックス使用後に意識消失報告例における接種から意識消失までの時間の分布をまとめ直したのが、図1である。直後(95件)という表現はあいまいだが、一応常識的にみて5分以内とみなして5分未満(138件)に含めると合計233件、5~10分以内は報告の数字(92件)をとり、30分以内だが時間不明分(24

件)は、10～30分(76件)にまとめて示した(合計100件)。また、30分以降で当日の発現であるが時間が不明の分(55件)は、30分から24時間以内(9件)と合わせてまとめた(合計64件)。

全くの直後とは言えない10分以降の発症が、合計で215件あり、5分以内あるいは直後合計の233件と比較してもあまり変わらないといえよう。

図1 意識消失した時間の分布(サーバリックス)



5分未満もしくは直後は、「5分未満」138件と、「直後」95件の合計  
10～30分には、30分以内だが詳細不明の25件を含む。

## 2. 失神－神経傷害・障害－自己免疫疾患発症の機序

高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症には何らかの機序があると考えべきである。しかし、単純な迷走神経性の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からの一般的機序では説明し難いため、別の機序を考えざるを得ない。そこで、最近解明が進んできている強力なアジュバントに不可避である細胞傷害性、組織傷害からの修復に際して重要な役割を示すことが判明してきている toll 様受容体(TLR)とリゾリン脂質の役割などに注目して機序の考察をおこなう。

### 2.1. 接種直後の失神・意識消失と節状神経節刺激

#### 2.1.1. 節状神経節の TLR-4 を介した刺激

グラム陰性菌が産生するリポ多糖体(LPS)はエンドキシンとしても知られる。少量では発熱を生じるが、大量に産生されれば、低体温やショックを生じる原因となり、グラム陰性菌による敗血症性ショックの原因となる。エンドキシンによりTNF- $\alpha$  など炎症性サイトカインが大量に産生されることもその原因ではあるが、これが大量に投与された場合のショックの機序として、重要な発見があった。

Hosoi ら<sup>9)</sup>は、自然免疫の要であるTLRのうちのLPSをリガンドとするTLR-4が節状神経節(nodose ganglion, または inferior ganglion ともいう)に存在し、その影響で、迷走神経が直接的に刺激されうるとしている。節状神経節は、頸部以下の迷走神経が集中する

迷走神経の重要な神経節である。

迷走神経は、軽度に刺激されれば、交感神経に拮抗し、血管を拡張させ、軽度に体温を上昇させ、免疫機能・炎症反応を促進し、損傷・創傷の修復を促す。しかし、きわめて強い刺激では、徐脈や血圧低下により、失神、意識消失などが生じうる。

### 2.1.2. HPV や AS04アジュバントは TLR4を受容体とする

TLR4は主に LPS の受容体として発見されたが、ヒトパピローマウイルス(HPV)などウイルスのカプシドタンパクの受容体としても働いている。また、子宮頸がんのがん細胞では TLR4の発現がダウンレグレーションされており、TLR4は、ヒトパピローマウイルス感染にとっても、無関係ではなく、むしろ最重要の TLR である可能性があるようだ。

一方、サーバリックスのアジュバント AS04の主成分の一つ MPL(3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A) は、LPA の成分 Lipid-A の誘導体であり TLR-4作動剤である<sup>10a)</sup>。

したがって、HPV ワクチンは、自然免疫に関係した各種細胞、たとえば、上記の節状神経節、血小板、樹状細胞などに発現する TLR4にも当然親和性が高いと考えるべきであろう。

また、HPV のウイルス状粒子(VLP)は樹状細胞と強く結合してこれを成熟させ、インターロイキン(IL-12, IL-6)や TNF- $\alpha$  などのサイトカインを産生するとされている<sup>10b)</sup>。

### 2.1.3. アジュバントは組織傷害を介して自然免疫を活性化する

ワクチンへのアジュバント添加が最近ますます盛んに行われるようになってきた。アジュバントは、自然免疫を活性化することによって、ワクチンによる獲得免疫をより高める目的で用いられている<sup>11)</sup>。

アジュバントのなかでも代表的なアルミニウムアジュバント(アラムアジュバント)は、投与部位の周辺に好中球を集めて細胞死を起こさせ、細胞内の主な核酸である DNA やその代謝産物である尿酸が外に大量に放出される。放出された DNA はアジュバント効果を発揮するが、この DNA そのものが、アジュバント効果の発現に必須であること、また、DNA はそのままでは短時間で分解されてしまうが、タンパクと結合することによって安定し、アジュバントとしての作用することが確認されている<sup>11)</sup>。

つまり、アジュバントは、細胞を死に追いやり核内 DNA を放出させない限り、つまり細胞傷害性をもたなければ、優秀な(強力な)アジュバントとは言えないことを意味する知見であり、その意味するところは大きい。数あるアジュバントの中で HPV ワクチンのアジュバントは最強の部類に属するようである。

そして、ワクチンは、必ず抗原成分となるタンパクを含有する。HPV ワクチンの場合は、再構成したウイルス様粒子(VLP)L1タンパクである。また、アジュバント単独でも好中球を集めて細胞死を起こさせるのであるから、放出された DNA の周りにタンパクは豊富に存在する。

石井の実験結果<sup>11)</sup>では、4時間後には、死亡した細胞や DNA, 尿酸の増加を認めている。さらにどの程度短時間で細胞死が起きるのかについては不明である。しかしながら何千人かに1人は、次のような機序が働きうることは考えられないだろうか。

HPV ワクチンは他のワクチンよりも注射時の局所の疼痛が極めて高頻度に生じる。疼痛が強いということは、それだけ局所の組織損傷が大きいことを意味する。短時間に注射局所の壊死が激しく起こればすでにその時点で大量の DNA が放出される。放出された DNA は HPV ワクチンの VLP や壊死細胞のタンパクと結合して安定したアジュバント効果を発揮し、節状神経節の TLR に強く働き、迷走神経を強く刺激して血圧の低下や徐脈を起こして失神・意識消失をきたしているのではないだろうか。確証があるわけではなく、あくまでも仮説の段階ではあるものの、蓋然性は十分にありうることであり、今後のメカニズム解明を期待したい。

## 2.2. 遅発性の失神・意識消失とリゾリン脂質(S1P,LPA)の役割

接種直後に多発する失神・意識消失には、HPV ワクチンのウイルス様粒子(VLP)が単独に節状神経節上の TLR4を直接刺激し迷走神経反射に引き起こす可能性がある。また、HPV ワクチン注射により損傷され壊死した局所組織の細胞から放出された DNA がタンパクと結合してアジュバント作用を発揮することも、節状神経節の TLR4に作用して接種直後の失神・意識消失に関係しているかもしれない。

しかし、HPV ワクチンでは、1.4.で述べたように、接種直後とは言い難い10分以降にも多数が失神・意識消失している。この反応の機序はどのように考えるべきであろうか？

### 2.2.1. 組織損傷とリゾリン脂質の生成

単純な損傷、虚血、感染、物理・化学的刺激など、いずれにして、組織が損傷を受けると、生体は炎症を起こして修復を始める。細胞・組織が損傷を受けると、細胞から遊離したホスホグリセロールから、ホスホリパーゼ A2の作用により、アラキドン酸が切り出されてエイコサノイド(プロスタグランジン類やトロンボキサン類、ロイコトリエン類)が産生されること、このとき同時に等モルのリゾリン脂質(lysophospholipid)が産生されることが知られていたが、リゾリン脂質の役割に関しては、エイコサノイド類の組織修復・炎症への関与に比べて解明は遅れていた<sup>12)</sup>。しかしながら、組織傷害に伴って産生されたリゾリン脂質についても、組織修復・炎症反応に大きく関与していることが、最近の研究で明らかになってきている。特に自然免疫の中心として位置づけられるようになってきた TLR との関係で、急速に進みつつある。

リゾリン脂質はアシル基を1本有するリン脂質の総称である。リゾリン脂質はグリセロール骨格とスフィンゴシン骨格を有するクラスに大別され、それぞれに結合する極性基とアシル基の種類組み合わせにより多数の分子種が存在する<sup>12)</sup>。

グリセロール骨格を有するものが LPA(lysophosphatidic acid :リゾホスファチジン酸)であり、スフィンゴシン骨格を有するものが S1P(Sphingosine-1-phosphate :スフィンゴシン-1-リン酸)である。

LPA は、疎水基の1本のアシル基(通常、炭素数16~22)にグリセロール骨格を挟んで、親水基であるリン酸基を有し、その先にアミノ酸基を1つ結合している。アミノ酸基としては、セリンやスレオニンなどである。

一方、S1P は、スフィンゴミエリンからセラミド、スフィンゴシンを経て生成されるリン脂質で

あり、スフィンゴシンがリン酸化酵素である SphK(Sphingosine kinase :スフィンゴシンキナーゼ)によりリン酸化されることによって産生される。スフィンゴ脂質はスフィンゴイト塩基を含む複合脂質の総称であり、グリセロリン脂質、コレステロールと共に真核生物の細胞膜上に脂質ラフト<sup>13)</sup>と呼ばれるドメインを形成し、多くの情報伝達分子が集積するプラットフォームを提供することにより、シグナル伝達、細菌やウイルスの感染、細胞内小胞輸送などに重要な役割を果たすと考えられている<sup>14,15)</sup>。

また、TLR4は、上記のように、グラム陰性菌の LPS のほか、HPV などのウイルスカプシドタンパクを認識し、その結果、炎症性サイトカインなど各種化学メディエーターが活性化され、傷害された組織の修復のための炎症反応が進行する<sup>16)</sup>。組織傷害は、これら病原体にとどまらず、虚血や物理・化学的な各種刺激による組織損傷であっても構わない。

組織が損傷されると、TLR4が刺激されるとともに、さまざまな酵素が活性化される。スフィンゴシンから S1P を誘導させる酵素 SphK もそのひとつである。また、ホスホリパーゼ A の一種 PS-PLA<sub>1</sub> (phosphatidylserine-phospholipase A<sub>1</sub>)も活性化され、リン脂質からリゾリン脂質が作られ、リゾホスホリパーゼ D(ATX=オートタキシン)が作用してリゾホスファチジン酸(LPA :lysophosphatidic acid)が合成される<sup>17)</sup>。

### 2.2.2. S1P は徐脈、血圧低下、自己免疫疾患に関係する

S1P は、組織傷害を修復するための炎症や免疫反応に必要な細胞のさまざまな活動に深くかかわっている。すなわち細胞の増殖や生存、分化、移動をはじめ、血管状態の調節、サイトカインやケモカインの産生、神経活動の調節にいたるまで、極めて多彩かつ重要な働きをしている<sup>14,18-22)</sup>。血中の S1P は、一定に保たれているが、組織との間に明瞭な濃度勾配があり、それが炎症・免疫に関係した細胞の移動に必須であり、微妙な機能を支えている<sup>14,18)</sup>。

したがって、S1P の生成・調整の破綻は、短期的にも長期的にも、生体にさまざまな変化をきたしうる。

「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を適応症として2011年11月承認されたフィンゴリモド(商品名イムセラ、ジレニア)は、S1P 作動剤である。反復使用により S1P 受容体をダウンレギュレートするため、機能的にはアンタゴニストとして作用する。

しかしながら、使用初期の数日間はアゴニストとしての作用が前面に強く出て、著しい徐脈や血圧低下を高頻度に生じる。特に初回使用3～8時間後が著しい。この点は、添付文書の**警告欄**、**重要な基本的注意**の欄に、詳細に記載されており、厳重な注意がなされているほどである。

#### 警告

- 2.本剤の投与開始後、数日間にわたり心拍数の低下作用がみられる。特に投与初期は大きく心拍数が低下することがあるので、循環器を専門とする医師と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始すること。（「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）
- 3.重篤な感染症があらわれ、死亡に至る例が報告されている。また、本剤との関連性は明らかではないが、Epstein-Barr ウイルスに関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現も報告さ

れている。本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(「重要な基本的注意」, 「重大な副作用」の項参照)

フィンゴリモドは、機能的にアンタゴニストとして作用することにより自己免疫疾患である多発性硬化症の再発予防や症状の進行を意図している。したがって、S1Pを断続的に作用させることは、逆方向に作用する(自己免疫疾患を発症, 増悪させる)ことが懸念される。実際、S1P と自己免疫疾患や慢性炎症, がん, 認知症に至るまで, さまざまな疾患との関連が指摘されている<sup>14,18)</sup>。その破綻を調整し, 疾患の治療を目的としたフィンゴリモドなど, 関連薬剤の開発が近年盛んに行われているのである<sup>14,18)</sup>。

### 2.2.3. LPA(リゾホスファチジン酸)は神経傷害/障害に関係する

TLR4が活性化されると, ホスホリパーゼ A のひとつ PS-PLA<sub>1</sub>(phosphatidylserine-phospholipase A<sub>1</sub>)が誘導され, リン脂質からリゾリン脂質が作られ, リゾホスホリパーゼ D(ATX=オートタキシン)が作用してリゾホスファチジン酸(LPA lysophosphatidic acid)が合成される<sup>12)</sup>。LPA は「傷害性神経因性疼痛」の原因物質である<sup>22)</sup>。植田ら<sup>22)</sup>は, その機序について以下(斜体)のように述べている。

神経傷害に伴い脊髄において LPA が産生・遊離され, 一次知覚神経の脊髄後根を取り巻くシュワン細胞に作用し脱髄を誘発する。脱髄した神経は他の神経との電氣的混線(エプアプス)や異常突起伸展(スプラウティング)を誘導する。一方, LPA は後根神経節細胞にも作用する。これらの現象により, アロディニアや痛覚過敏現象が形成される。さらに, LPA は脊髄におけるミクログリアなどにも作用し, ATP や NO を産生し, 神経因性疼痛の維持にも関与する可能性が推測される。

すなわち, LPA を介して脱髄へと進む可能性を強く示唆している。ギランバレー症候群や ADEM(急性散在性脳脊髄炎), 多発性硬化症発症などはこの機序で生じうると考えられる。複合性局所疼痛症候群や, さらに, そうした診断名もつかない広範囲の疼痛を訴える症例も報告されており<sup>16)</sup>これらの症例においても, 同様機序(LPA が関係したアロディニアや痛覚過敏現象), あるいは, 次項で述べる自己免疫性血管炎に基づく中枢神経症状として説明が可能ではないだろうか。

### 2.3. 自己免疫性血管炎が広範囲の疼痛・神経障害の原因に

Tomljenovic ら<sup>23)</sup>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, 突然意識消失して死亡した2例について詳細な報告をしている。1人は2回接種後14日目に突然バスタブ内で意識を消失した。もう1人は3回目の接種後であった。いずれも1回目, 2回目で症状があったが, 軽快したため, 2回ないし3回接種を受けた後の突然死であった。通常の組織学的を含む剖検では, 解剖学的に

も微生物学的にも、毒物学的にも、死因につながる病変を見いだせなかった。また、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。しかしながら、著者らの詳細な抗体検査とグリア細胞の特殊染色によって、ウイルス様粒子(VLP)を形成した HPV-16 L1 タンパクに対する抗体が、検査した脳内の血管壁のすべてで発見された。また、ミクログリアやアストログリアがすべての標本で、極端なほど増加しており、自己免疫性血管炎を生じていることが判明した。また血管壁には、HPV-16 L1成分の沈着も認められた。そのため著者らは、HPV-16 L1抗原が、さまざまな神経症状、さらに致死的な自己免疫性血管炎の原因となったと考える、と報告し、医師に対して関連の可能性を認識すべきと警告している。

Tomljenovic ら<sup>23)</sup>の報告から、自己免疫性血管炎を生じることも、診断困難な神経症状の原因の一つになりうるといえる(追記参照)。

これらの症例の検討結果は、最初の接種から半年以上経過していても、突然意識消失し、死亡にまで至ることがある、ということを示している。したがって、失神・意識消失は単に接種直後の問題だけでなく、接種後相当長時間経ても起こりうること、典型的な神経疾患、ニューロンの異常がなくとも神経症状を呈しうると考えるべきである。

## まとめ

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であり、しかも重篤である。痙攣についても、その頻度が高い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、いわゆる注射直後の迷走神経反射による失神とは様相が異なる。高頻度かつ重篤な失神・意識障害の発症には何らかの機序があると考えられるべきである。しかし、単純な迷走神経性の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般的機序では説明しがたく、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、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。

特異的神経疾患として診断が困難な疼痛性の病態には、LPA(リゾホスファチジン酸)の過剰産生が関与しうることが推察された。また、明瞭なニューロンや髄鞘の変性や一般的な組織学的検索では変化が認められなくとも、VLPL1タンパクに対する特異抗体の証明やグリア細胞が特殊染色によって検出されたことから、脳内に生じた自己免疫性血管炎が非特異的神経・精神症状が生じる機序の一つと考えられた(追記参照)。

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。

## 追記(2013年11月8日) :

その後の検討で, Tomljenovic ら<sup>23)</sup>が報告した「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, 突然意識消失して死亡した2例」についても, 多発性微小血栓症を呈する抗リン脂質抗体症候群の可能性がありうると考えられた(TIP 誌 2013年10月号参照).

謝辞 :意識消失の発症機序に関する考察に際して, 小林真理子氏に貴重な意見をいただきました.

## 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) 配布資料一覧 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000034lcq.html>
  - b) 資料2-3 子宮頸がん予防ワクチン接種後の失神関連副反応について
  - c) 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
- 2) NHK ニュース Web :  
<http://www3.nhk.or.jp/news/html/20130615/t10015318571000.html>(2013年6月16日アクセス)
- 3) 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/>
- 4) 平成24年度第7回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 第3回子宮頸がん等ワクチン, 第2回インフルエンザワクチン, 第2回不活化ポリオワクチン, 第1回日本脳炎ワクチン予防接種後副反応検討会(合同開催2013年3月13日)資料  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x5rx.html>
  - a)資料1-1子宮頸がん予防ワクチン(サーバリックス)の副反応報告状況
  - b)資料1-2子宮頸がん予防ワクチン(ガーダシル)の副反応報告状況
  - c)資料1-3子宮頸がん予防ワクチン接種後の失神関連副反応について
  - d)資料1-4 Hib(ヒブ)ワクチンの副反応報告状況
  - e)資料1-5 小児用肺炎球菌ワクチンの副反応報告状況
- 5) 第1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(2013年5月16日)配付資料  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000032bk8.html>
  - a)資料8 「全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会」からの情報提供
  - b)資料9-1 子宮頸がん予防ワクチンの接種に当たって(案)(PDF)
  - c)資料9-3 HPV ワクチンのリスクについて(PDF)
- 6) 子宮頸がん予防ワクチンに関する Q&A  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa\\_shikyukeigan\\_vaccine.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/qa_shikyukeigan_vaccine.html)
- 7) 入江紀夫, 日本脳炎ワクチンの検証, TIP 「正しい薬と治療の情報」, 2009 : 24(10) : 134-137,
- 8) 浜六郎, 臨床副作用ノート第35回, 日脳・Influenza 新ワクチンは安全?MediCon. 2011 : 6月号 : 22-23.
- 9) Hosoi T, Okuma Y, Matsuda T, Nomura Y. [Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion.](#) Auton Neurosci. 2005 Jun 15;120(1-2):104-7.
- 10a) Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L et al.. AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. J Immunol. 2009 ;183(10):6186-97.
- 10b) Lenz, P, Day, PM, Pang, YS, et al. Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells. J Immunol 2001; 166: 5346-5355

- 11) 石井健, アラムアジュバント効果に宿主細胞のDNAによる自然免疫が鍵を握る.  
[http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/Ken%20Ishii\\_Nat%20Medicine%20%E8%A7%A3%E8%AA%AC.pdf](http://www.ifrec.osaka-u.ac.jp/jpn/research/Ken%20Ishii_Nat%20Medicine%20%E8%A7%A3%E8%AA%AC.pdf)
- 12) 井上飛鳥, 奥谷倫世, 青木淳賢, 新しいリゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン, 生化学, 83(6) : 518-524,2011
- 13) 浜六郎, 浜崎智仁, 奥山治美, 低コレステロールと病気: 脂質ラフトラフト, HCVとLDL受容体, スタチンの害, TIP「正しい治療と薬の情報」27(10):137-145,2012
- 14) 岡田太郎, 中村俊一, 細胞内外で機能するスフィンゴシン1リン酸(S1P)の役割, 生化学. 2012 : 84(2) : 92-101 <http://www.jbsoc.or.jp/event/magazine/pdf/84-02-03.pdf>
- 15) Hanzal-Bayer, M.F. & Hancock, J.F. Lipid rafts and membrane traffic. FEBS Lett., 581, 2098 - 2104, 2007.
- 16) 植松智, 審良静男, TLRファミリーとウイルス感染, ウイルス, 54(2), 145-152, 2004  
[http://jsv.umin.jp/journal/v54-2pdf/virus54-2\\_145-152.pdf](http://jsv.umin.jp/journal/v54-2pdf/virus54-2_145-152.pdf)
- 17) 清水嘉文, 徳村彰. リン脂質代謝と脂質メディエーター研究の最新の成果: 第2部リゾリン脂質を中心とした脂質メディエーターリゾホスファチジン酸の生理学的役割および疾患との関連, 生化学. 2011 : 83(6) : pp.506-517<http://www.jbsoc.or.jp/event/magazine/pdf/83-06-07.pdf>
- 18) Spiegel, S. and Milstien, S. The outs and the ins of sphingosine- 1-phosphate in immunity. Nat. Rev. Immunol. 2011 : 11(6), 403-415
- 19) O'Sullivan C, Dev, K.K. The structure and function of the S1P1 receptor Trends in Pharmacological Sciences, E-pub on 11 June 2013
- 20) Morris AJ, Panchatcharam M, Cheng HY, Federico L, Fulkerson Z, Selim S, Miriyala S, Escalante-Alcalde D, Smyth SS.  
[Regulation of blood and vascular cell function by bioactive lysophospholipids.](#) J Thromb Haemost. 2009 Jul;7 Suppl 1:38-43.
- 21) Blaho VA, Hla T. [Regulation of mammalian physiology, development, and disease by the sphingosine 1-phosphate and lysophosphatidic acid receptors.](#) Chem Rev. 2011 Oct 12;111(10):6299-320.
- 22) 植田弘師, 傷害性神経因性疼痛誘発を担うリゾホスファチジン酸, 日薬理誌(Folia Pharmacol. Jpn)2006 : 127 : 161-165  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/127/3/127\\_3\\_161/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/127/3/127_3_161/pdf)
- 23) 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.