

第4章 HPV ワクチン接種後疼痛・神経症状

抗リン脂質抗体症候群も？

HPV ワクチンが 2013 年 6 月 14 日に積極勧奨中止になった主な理由は「原因不明の持続する痛み」でした。全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会（被害者の会と略）が厚労省に提供した 24 人の情報が、大きな根拠となっていました。

公表され詳細な情報が提供されている 20 例（文献 1）について、当センター（薬のチェック）で検討し、多様な神経症状、感覚や記憶の異常などを统一的に説明しうる機序について考察を加えました（詳しくは、薬のチェックは命のチェック速報 No163 参照 <http://www.npojip.org/sokuho/131118.html>、文献 2）。

原因不明とされている HPV ワクチン接種後の痛みの原因として、これまでに、マクロファージ筋膜炎やアジュバント自己免疫疾患（アジュバント接種後自己免疫 / 自己炎症症候群：ASIA）が提唱されてい

ます。

体内を移動するよう感じられる痛みや、MRI や CT でも異常が認められない神経症状の原因として、微小な血栓ができたり溶けたりを繰り返しているのではないかと、そして、これは、自己免疫疾患の一つである「抗リン脂質抗体症候群」（APS）として生じているのではないかと、この考えに至りました。

医師にもなじみのうすい病気

抗リン脂質抗体症候群という病名は、習慣性流産の原因にもなりうる、ということ、一般にもご存じのかたがいるかもしれません（診断基準の概略を表 3 に示す）。しかし、それ以外の点では、医師、あるいは痛みの専門家でも、病名は知っていても、HPV ワクチン接種後の原因

表3：抗リン脂質抗体症候群（APS）改訂診断基準の概略

臨床所見が1つ以上、いずれかの検査が12週以上離れて陽性		
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（血管炎や表層静脈血栓は除く）
	妊娠合併症（1つ以上）	a) 妊娠10週以降の胎児死亡1回以上 b) 34週未満の早産、1回以上 c) 妊娠10週未満の自然流産3回以上連続
検査所見	1. ループスアンチコアグulant（LA）陽性 2. 抗カルジオリピン（aCL）抗体中等度以上陽性 3. β 2GPI 抗体中等度以上陽性	

不明の痛みとこの病気とを結びつけて考えることにはかなり抵抗があるようです。また、病名についても、医師にもなじみが薄く、なかなか医師の賛同を得られにくいのが現状です。

多発・移動する痛み

最も典型的な痛みは、突然、体のいろんな場所に時間を異にして、短時間だけ現れたり消えたりを繰り返し、移動するよう感じられます。緊張や運動、寒さなど血管が収縮するような場合には痛みの症状は悪化し、温めたり血管拡張剤などで血管を上げると改善していました（表4）。

てんかんのような激しいけいれんの発作があったり、突然目が見えなくなって、突然また見えるようになる、計算能力や

記憶力が一時的に激しく衰えたり、体が本人の意思とかかわりなく動く（不随意運動）といった症状があっても、脳波の異常やMRI、CTでも異常を認めないということが多いことも特徴的です（表4）。これらの症状の多くは、

神経系そのものの異常ではなくて（痛みは神経で感じるものですが）、多くは、微小な

表4：多発性の微小血栓症を示唆する症状

痛みが

- 突発的
- 短時間で消えることが多いが持続することも体のいろんな場所に起きる（多発する）
- 時間を異にして起きる（多発する）
- 移動しているように感じられる
- 重くなるのは血管が収縮するとき
- 緊張、運動、寒さなど
- 軽くなるのは血管が広がるとき
- 温める
- 血管拡張剤（レギチーン）

神経症状（MRIやCT、脳波異常はまれ）

- けいれん発作
- 突然見えなくなり、突然見えるようになる
- 計算や記憶が一時的に激しく衰える
- 不随意運動（本人の意思とかかわりなく動く）

血栓（血液の固まり）が血管に詰まったり、溶けて血流が再開する、を繰り返したのではないかと考えられます。血液は一時固まっても、「線溶現象」という仕組みが働いてしばらくすると溶けるからです。

一方、痛みが数日から2週間ぐらい続いて治まり、また別の箇所が痛む、というのは、詰まった血管の先が虚血のために傷つき、それが治るまで炎症が続くためにその間はしばらく痛みも続きます。さらに、持続する神経症状は、脳の神経細胞（ニューロン）がかなりのダメージを受けると数日から1週間くらいは腫れるためにMRIで検出できますが1～2か月も経つと腫れが引いて検出できなくなり、MRIやCTで出るほどの大きな病変ではない、ということがありうるのではないかと考えられます。

多くが突発性血栓の可能性あり

いずれにしても、微小な血管に血栓が詰まるのが本態です。こうした症状は、可逆的（元に戻る）にしても、不可逆的なものにしても、多発性微小血栓症によって、かなりの程度説明ができそうです。

ただ、現在の診断基準は、実際に血栓があり、しかも画像診断（CTやMRI）あ

るいは病理学的検査による証明を要求しています（表3、文献3）し、移動するように感じられるような一過性の痛みの多くは、抗リン脂質抗体症候群と確定診断が下されることは難しいでしょう。確定診断がされるような抗リン脂質抗体症候群（APS）で生じる中枢神経症状・所見を表5に示します（文献4）。

表5：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）

公表されている20人を検討したところ、4人は、明らかに自己免疫疾患（SLEやRAなど）と診断されていました。しかし、それら以外の16人全例で、多発性微小血栓症の可能性が高い（2人）、可能性あり（12人）、あるいは否定できない（2人）と考えられました。

抗リン脂質抗体症候群は、血栓が多発する自己免疫疾患であり、経過のみから強く示唆されても典型的な抗リン脂質抗体が証明されないものもあると言われて

います（表6、文献5）。また、血栓ができたり溶けたりするために、画像診断では出ないし、激しいけいれんが起きても、血流が再開すれば何事もなかったかのように脳波の異常もでません。

これらを考慮すると、前述の16人は、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ではないか、少なくともその可能性は否定できないのではないか、と考えたわけです。

ワクチンやアジュバントで起きる

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ます（表7）。HPVワクチン接種後にも、少なくとも文献的には2人に抗リン脂質抗体が証明されています（文献6）。

日本でもHPVワクチン接種後に抗リン脂質抗体症候群と診断されている女性があります。

HPVワクチンは強力なアジュバントを含むため、抗リン脂質抗体症候群を発症させる可能性が十分にありえます。接種後痛みが続く人は、この病気の可能性を主治医に検討してもらう必要があるで

表6：診断基準非掲載の抗リン脂質抗体

1. 抗-PE抗体
2. CL以外の陰性荷電リン脂質（PA,PS,PI）に対する抗体
3. β 2GPI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型抗CLとIgA型 β 2GPI抗体

文献5より改変引用

PE：ホスファチジルエタノラミン

CL：カルジオリピン

PA：ホスファチジン酸

PS：ホスファチジルセリン

PI：ホスファチジルイノシトール

β 2GPI： β 2グリコプロテインI

PT：Xa因子（プロトロンビン）

しょう。

また、診察した医師は、HPV ワクチン接種後の患者の訴えを適切にとらえてこの病気を念頭において診療してほしいと思います（詳しくは文献 1）。

表 7：抗リン脂質抗体症候群との関連が指摘されているワクチン / 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
HPV ワクチン
アジュバント
フロインドアジュバント
アルミニウムアジュバント
MPL（リン酸リピッド A）

文献 7 より改変

参考文献

- 1) 厚生労働省 2013 年 6 月 14 日配布資料：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
- 2) a) 薬のチェックは命のチェック速報 No163 <http://www.npojip.org/sokuho/131118.html>
b) 浜六郎、谷田憲俊、TIP 誌 2013 年 10 月号 <http://npojip.org/sokuho/no163-3.pdf>
- 3) Miyakis ら, J Thromb Haemost. 2006; 4(2): 295-306.
- 4) Arnson ら, Semin Arthritis Rheum. 2010;40(2): 97-108.
- 5) Nayfe ら, Rheumatology 2013;52(8): 1358-67
- 6) Gatto ら, Clin Rheumatol. 2013; 32(9): 1301-7.
- 7) Blank, Shoenfeld ら, Lupus. 2012;21(7):711-4.

症 例

被害者の会が厚労省に情報提供した 24 人中 20 人の例（文献 1）のなかでも、特に微小血栓が多発していることが強く示唆される 2 例（症例番号 6 および 8）を以下に示し、解説します。

《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、それを移動する。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）の自発痛が生じて、特定の圧痛点はなく、浮腫もない。気温の変化や緊張、運動などで痛みは増強する。鎮痛剤は無効であった。温めると軽減する。1 年後に痛みが 5 日間程度消失したが再発。1 年 4 か月後に悪化。日常生活は送れるが、痛みで休校するときもある。検査で炎症は否定的であった。神経内科の診察で、神経系や筋肉に異常はなかった（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)。また、MRIでも異常はなかったため、複合性局所疼痛症候群（CRPS：Complex regional pain syndrome）と診断された。

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、微小血栓ができたり溶解したりを繰り返し、多発していると考えたと矛盾なく説明できる。緊張や運動で増強するのは、皮膚の細い動脈が収縮して血流障害が強ま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い動脈が拡張して血流が再開しやすくなると考えると矛盾なく説明ができる。微小血栓ができて、線溶現象によって溶解すれば、組織の器質的な傷害としては残らないために、炎症反応もほとんど起こらない。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、矛盾なく説明ができる。検討できた20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である。

《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ー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病院に入院。その後、左体幹・腰部にも痛みあり、我慢できないほどでない痛みの部位が増加したが麻痺はなかった。即効性 α アドレナリンブロッカーのフェントラミン（商品名レジチーン、血管拡張作用が強力）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

をがくがくと動かした」「白目をむいて脱力し、10分程度で覚醒」など、てんかん様の激しいけいれん発作があったが、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があった（母親情報）。接種81日後計算障害あり、その後も移動性の痛みが継続していたが、11か月を経過後くらいから、痛みが改善傾向を示し、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。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：血管拡張作用が強力な即効性 α ブロッカーのフェントラミンが有効であったことは、症例番号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、閉塞もしくは著しく虚血した部位の血流が再開したためと考えると矛盾なく説明できる。てんかん様の激しいけいれん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できて放電が起き、けいれんが生じて、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できる。以上のように、様々な部位に疼痛があり増加し、レジチーンで改善、計算障害や、脳波異常のないけいれん発作が出現したこと、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できる。この例も、多発性微小血栓症の特徴が明瞭である。