

症例報告

Human papillomavirus (HPV) ワクチンの接種後に SLE を発症した一例

伊藤 晴 康, 野田健太郎, 平井健一郎, 浮地 太 郎, 古 谷 裕 和, 黒坂大太郎

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) following Human papillomavirus (HPV) vaccination

Haruyasu ITO, Kentaro NODA, Kenichiro HIRAI, Taro UKICHI, Kazuhiro FURUYA and Daitaro KUROSAKA

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

(Accepted January 20, 2015)

summary

A 15-year-old young woman received the Human papillomavirus (HPV) vaccines. Following the second HPV vaccination, intermittent fever, myalgia, arthritis and malar rash developed, and she was admitted to our hospital. Laboratory studies showed positive results for antinuclear antibody, anti-dsDNA antibody and anti-Sm antibody. Systemic lupus erythematosus (SLE) was diagnosed according to the Systemic Lupus International Collaborative Clinics 2012. Magnetic resonance imaging showed abnormal hyperintense areas in the fascia, and *en bloc* biopsy showed fasciitis. Treatment with prednisolone resulted in an amelioration of the symptoms. Reportedly, SLE developed after HPV vaccinations in some patients. Most such patients have a past or family history of autoimmune disease and presented SLE symptoms after the second vaccination. We describe herein a patient in whom SLE developed in association with HPV vaccination.

Key words——systemic lupus erythematosus; Human papillomavirus vaccination; post-vaccination autoimmune disease; adjuvant; fasciitis

抄 録

症例は15歳の女性。20XX年8月と9月に2価 Human papillomavirus (HPV) ワクチンの接種を行った。2回目の接種後から全身の疼痛、顔面の日光過敏と両側肘部に多発する紫斑を認めた。11月頃より持続する37℃台の発熱と全身倦怠が出現した。20XX+1年1月上旬には39℃以上の発熱と全身の疼痛に加えて関節痛が出現した為、精査目的に入院となった。入院後、Systemic Lupus International Collaborative Clinics (SLICC) 2012の分類基準のうち、臨床的項目の頬部紅斑、光線過敏症、関節炎、リンパ球減少と免疫学的項目の抗核抗体陽性、抗ds-DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性を認め、SLEと分類した。その他、筋膜炎の合併を認めた。本症例を含め今までに報告されている症例を検討したところ HPV ワクチン摂取後に SLE を発症する症例は、自己免疫性疾患の既往歴や家族歴のある患者が多かった。また、SLE の症状は2回目の接種後に出現することが多かった。

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) は種々の自己抗体を産生して生じる自己免疫性疾患である。種々の発症機序が推定されているが HPV ワクチン接種を契機として SLE を発症したとする報告がある^{1,2)}。HPV ワクチンを含めた一部のワクチンには、Toll-like receptor (TLR) を介して作用するアジュバントが用いられている³⁾。一方、SLE における自己抗体の産生機序の1つとして TLR を介したものが報告されている⁴⁾。このようなことから、ワクチンに含まれるアジュバントが何らかの機序により自己抗体

産生に関与している可能性が指摘されている³⁾。著者らも今回 HPV 接種を契機に SLE を発症した症例を経験した。そこで、文献的考察を加えて報告する。

症例：15歳、女性。

主訴：発熱、関節痛、全身の筋痛、右耳下腺腫脹
現病歴：20XX年8月19日と9月26日に2価 Human Papillomavirus (HPV) ワクチンを接種した。2回目の接種後から全身の疼痛を自覚するようになった。また、日焼けをした際、顔面が発赤したことがあった。11月頃からは37度台の発熱が出現した。さらに、20XX+1年1月上旬頃から間歇的な39度以上の発熱と関節痛が出現した。このため、精査加療目的に入院となった。

既往歴：3歳より心室中隔欠損症，喘息で通院中。

内服薬：モンテルカスト，バクロメタゾン吸入，テオフィリン

家族歴：特記事項なし

入院時現症：身長 162 cm，体重 51 kg，血圧 108/64 mmHg，心拍数 92 回/分，体温 37.2 度，意識清明。眼瞼結膜貧血なし。蝶部紅斑を認めた。口腔内潰瘍なし。耳下腺の腫脹，圧痛を認めた。胸部にラ音なし。心尖部に収縮期逆流性雑音を聴取した。腹部は平坦，軟。両側手背の腫脹は認めなかった。両側膝関節と足関節の腫脹，圧痛を認めた。両側の上腕と下腿で圧痛を認めた。徒手筋力テストで筋力の低下は認めなかった。皮膚硬化は認めなかった。Raynaud 症状は認めなかった。神経学的所見に異常を認めなかった。涙液層破壊時間は両側 4 秒以下でドライアイを認めた。

入院時検査所見（表 1）：白血球は 6700/μl で正常値であったが，リンパ球は 918/μl と低下していた。貧血や血小板減少は認めなかった。生化学検査では，AST 91 IU/l，ALT 50 IU/l，LDH 350 IU/L と肝逸脱酵素の上昇を認めた。CK 45 U/L と筋逸脱酵素の上昇は認めなかった。CRP は 4.9 mg/dl と上昇を認めた。IgG は 4529 mg/dl と上昇していた。抗核抗体，抗 ds-DNA 抗体，抗 Sm 抗体，抗 RNP 抗体，抗 SS-A

抗体の上昇を認めた。凝固検査では PT，APTT に異常を認めなかった。尿所見では，蛋白，潜血反応ともに陰性であった。血液培養検査，ウイルス IgM 抗体価（サイトメガロウイルス，EV ウイルス，ムンプスウイルス），QFT は陰性であった。頭頸部単純 MRI では，涙腺，顎下腺の腫大を認めた。両側耳下腺内にびまん性の小さな嚢胞性変化を認めた。両側頸部のリンパ節腫大を認めた。大腿部 MRI で，筋表面に沿って広がる信号上昇域を認めた。信号上昇域は，薄筋と半腱様筋で著明であった（図 1）。心臓超音波検査で心室中隔欠損と軽度な三尖弁逆流を認めた。疣贅は認めなかった。

経過（図 2）：Systemic Lupus International Collaborative Clinics（SLICC）2012 の分類基準のうち，臨床的項目の頬部紅斑，光線過敏症，関節炎，リンパ球減少と免疫学的項目の抗核抗体陽性，抗 ds-DNA 抗体陽性，抗 Sm 抗体陽性を認め，SLE と分類した。また，抗 SS-A 抗体陽性，両側耳下腺腫大，ドライアイの所見を認め，シェーグレン症候群の疑いとなった。腫脹したリンパ節の精査のため，右頸部リンパ節生検を施行した。病理組織像は壊死性リンパ節炎の所見であった。MRI で高信号を呈していた左薄筋から筋膜・筋生検を施行した。病理組織は，筋膜にリンパ球，形質細胞，マクロファージなどの

表 1 入院時検査所見

【血算】		【免疫血清】	
WBC	6700/μl	CRP	4.9 mg/dl
Lymph	918/μl	IgG	4529 mg/dl
RBC	3.83×10 ⁶ /μl	IgA	218 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	IgM	119 mg/dl
Ht	30.2%	C3	105 mg/dl
PLT	21.6×10 ³ /μl	C4	7 mg/dl
【生化学】		CH50	35.9 mg/dl
AST	91 IU/l	C1q	1.5 μg/dl
ALT	50 IU/l	ANA(IF)	5120倍 (Speckled)
LDH	350 IU/l	抗 ds-DNA Ab	47 IU/ml
T-Bil	0.6 mg/dl	抗 Sm Ab	500< U/ml
BUN	8 mg/dl	抗 RNP Ab	500< U/ml
Cr	0.38 mg/dl	抗 SS-A Ab	500< U/ml
TP	9.3 mg/dl	抗 SS-B Ab	7> U/ml
CK	45 U/L	抗 CLβs2GPI Ab	1.2 U/ml
【凝固】		RF	58.9 IU/ml
PT	70%	抗 CCP Ab	0.6> U/ml
APTT	34.5 sec		
【尿所見】			
尿蛋白	(-)		
潜血反応	(-)		
赤血球/HPF	0-1		
白血球/HPF	0-1		
扁平上皮/HPF	1-4		

下線一は，異常値

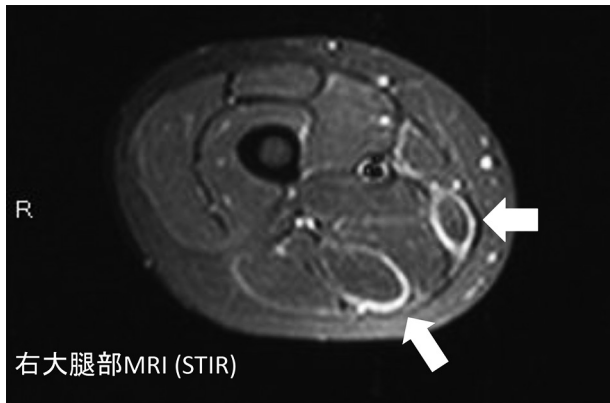


図1 入院時右大腿部造影 MRI 画像 (STIR)
両側大腿の複数の筋表面に沿って広がる信号上昇域を認めた。特に、信号上昇域は、薄筋と半腱様筋で著明であった。

炎症細胞浸潤を認め、筋膜炎の所見であった (図3)。治療として、発熱、関節炎症状に対してプレドニゾン (PSL) 20 mg/日で治療を開始した。しかし、症状の改善に乏しかったため、直ちに PSL の内服量を 20 mg/日から 30 mg/日に増量した。増量後、関節炎症状、筋痛、発熱は改善が認められた。皮

疹、リンパ節腫脹、耳下腺腫脹も改善した。CRP 値も徐々に低下し、PSL を開始した 24 日後には 0.09 mg/dl まで低下した。抗 ds-DNA 抗体も、退院時には 11 IU/ml まで低下した。

考 察

HPV ワクチン接種後に発症した自己免疫性疾患の報告は、SLE 以外で Guillan-Barré 症候群⁵⁾、自己免疫性肝炎⁶⁾、菊池病⁷⁾ などがある。SLE に関しては、本症例を含め過去に 8 例報告されている^{1,2)}。その臨床症状は、関節症状が 8 例中 6 例 (75%)、腎症が 8 例中 5 例 (62.5%)、皮疹が 8 例中 4 例 (50%)、血液異常が 8 例中 6 例 (75%)、免疫異常が 8 例中 7 例 (抗 ds-DNA 抗体陽性 4 例、抗 RNP 抗体かつ抗 Sm 抗体陽性 1 例、抗リン脂質抗体陽性 2 例) であった (表2)。HPV ワクチン接種後に発症する SLE において、特発性の SLE と比べて特徴的な臨床症状は認められなかった。

患者の既往歴に注目すると、2 例は SLE 以外の自己免疫性疾患 (関節リウマチ、自己免疫性血小板減

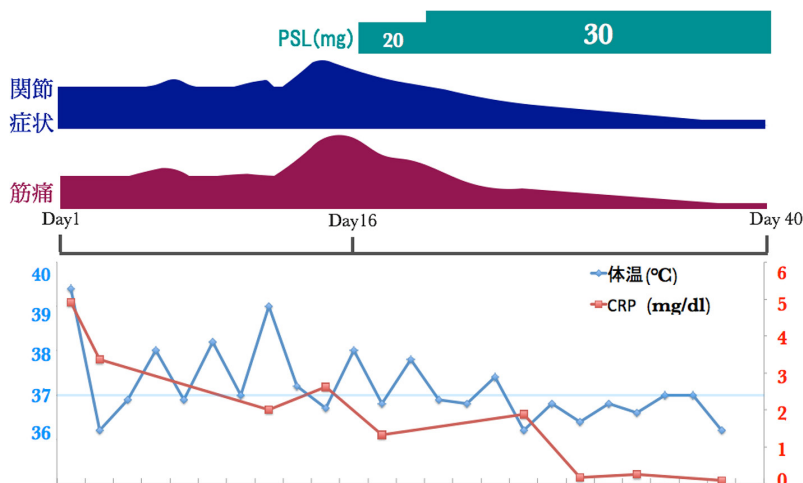


図2 入院後経過表

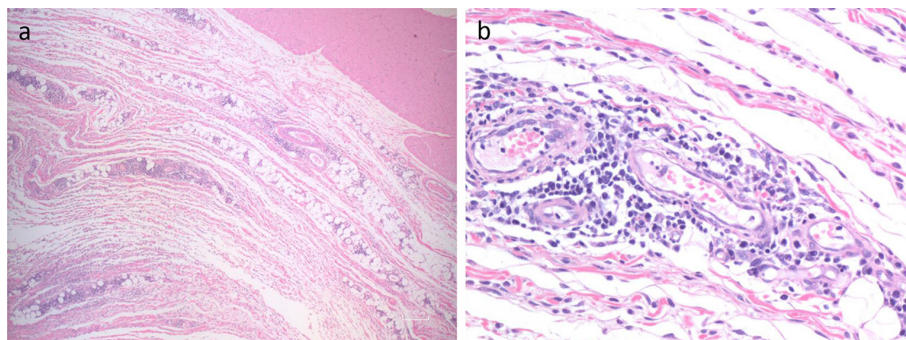


図3 左薄筋・筋膜炎の病理組織 (H.E 染色)
筋膜炎にリンパ球、形質細胞、マクロファージなどの炎症細胞浸潤を認める (a: 25 倍, b: 200 倍)。

表2 HPV ワクチン接種後に SLE を発症した過去の報告一覧

症例	報告年	著者	年齢	皮疹	腎症	関節 症状	血液 異常	抗 ds-DNA 抗体	接種 回数	既往歴	家族歴	治療	転帰
1	2013	Mariele	32	+	-	+	+	+	1	-	autoimmune thyroid disease	PSL, hydroxychloroquine	8ヶ月後に 寛解
2	2013	Mariele	29	+	+	+	ND	+	2	immune thrombocytopenia	-	corticosteroid, azathioprine, cyclophosphamide	2年後に 寛解
3	2013	Mariele	13	+	+	+	+	-	2	-	SLE	hydroxychloroquine, prednison, cyclophosphamide	徐々に寛解
4	2012	Soldevilla	17	ND	+	ND	+	+	2	ND	ND	steroid, cyclophosphamide	寛解
5	2012	Soldevilla	45	ND	+	ND	-	+	ND	rheumatoid arthritis	-	pulse mPSL, hydroxychloroquine	PSL, hydro- xychloroquine で維持
6	2013	Mariele	19	ND	ND	+	+	ND	1	SLE	-	corticosteroid, belimumab	死亡
7	2012	Soldevilla	58	ND	+	+	+	-	2	SLE	-	pulse mPSL, IVIg	死亡
8	-		15	+	-	+	+	+	2	-	-	PSL	PSL で維持, 減量中

+: 症状あり, -: 症状なし, ND: 記載なし

少症)があった。他の2例はSLEの寛解状態中にHPVワクチンを接種し再燃した症例であった。8例中4例は、何らかの自己免疫性疾患の既往歴があったことになる(表2)。家族歴に注目すると、この4例以外でも2例において自己免疫性疾患の家族歴があった。つまり8例中6例で何らかの自己免疫性疾患の素因がある状態でHPVワクチンを接種していたことが分かった(表2)。

接種回数に注目すると8例中5例は2回目の接種後にSLEを発症している(表2)。これらの症例の中には、1回目の接種後、微熱、軽度の感冒症状などの軽度な有害事象を認めている例があった。このことから、1回目接種後に有害事象を認めた場合、2回目の接種は慎重に行う必要があると考えられる。

現在、HPVワクチンはHPV-16型及び18型の組換えL1カプシドタンパク質を含有する2価HPVワクチンとHPV-6, 11, 16及び18型の組換えL1カプシドタンパク質を含有する4価HPVワクチンがある。表2で示した7例の内3例は、4価HPVワクチンを使用しており(残り4例は記載なし)、2価HPVワクチンの使用が明記してあるのは本症例のみであった。

ワクチン接種後に発症する自己免疫性疾患の原因としては、ワクチンに添加されているアジュバンドの関与が考えられている。2価、4価HPVワクチンはともにアジュバンドとしてアルミニウム塩が用い

られている。アルミニウム塩は、接種部位に抗原を貯留させ、徐々に抗原を放出することでアジュバンドとして働く⁸⁾。アルミニウム塩を使用しているB型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン接種後にSLEを発症した10例が報告されている⁹⁾。

さらに、本症例で使用された2価HPVワクチンでは、アルミニウム塩にmonophosphoryl lipid A (MPL)を加えた複合型アジュバント(AS04アジュバント)が用いられている。MPLはアジュバント活性があるlipopolysaccharide (LPS)を無毒化したものである。MPLは、抗原提示細胞のToll-like receptor4 (TLR4)に直接的に結合し¹⁰⁾、IL-6, TNF- α , IL-1 β , INF- β , IL-12を誘導し、結果T細胞、B細胞の分化を促進する⁸⁾。SLEの発症過程でも、自己反応性T細胞とB細胞の活性化により自己抗体が過剰に産生される。このような自己抗体産生の機序としてToll-like receptor (TLR)を介した自己抗体産生が関与していることが近年報告されている⁴⁾。MPLなどのToll-like receptorに作用するアジュバントを用いたワクチンが、SLEを含めた自己免疫性疾患の発症に関与している可能性が指摘されている³⁾。

AS04の安全性を確認した大規模な解析では、AS04を添加したHPV、単純ヘルペスウイルス(HSV)、HBVワクチンを接種した群(AS04群)とAS04を添加していないワクチンを接種した群(コントロール群)を比較している。自己免疫性疾患の発

症は、AS04 群で 0.52%，コントロール群で 0.54%と有意な差を認めていなかった¹¹⁾。この解析では HSV, HBV を除いた HPV ワクチンのみの結果も解析されており、自己免疫性疾患の発症は AS04 群で 0.49%，コントロール群で 0.54%と有意な差を認めていなかった¹¹⁾。

自験例に特徴的であった症状は全身の筋痛であった。自験例では大腿部 MRI 画像で筋周囲の筋膜に一致した部位で高信号を認め、さらに同部位からの筋病理組織では、筋膜に浸潤したリンパ球を認めた。ワクチン接種後の筋膜炎としてマクロファージ性筋膜炎がある¹²⁾。マクロファージ性筋膜炎の臨床症状は、発熱、筋痛、ワクチン接触部位での皮膚症状などが報告されている。組織像は、ワクチン接種部位の筋膜に多数の浸潤したマクロファージ細胞を特徴とする。一方、自験例ではワクチン接種部位での皮膚症状は認められなかった。また、本症例はワクチン接種部位とは異なる下腿の筋膜にマクロファージ細胞の浸潤を認めた。つまり、本症例における筋膜炎の臨床経過、組織像はワクチン接種後に発症するマクロファージ性筋膜炎とは異なっていた。

HPV ワクチン接種後に複合性局所疼痛症候群 complex regional pain syndrome (CRPS) が発症した症例が報告されている¹³⁾。この報告の中に、大腿部 MRI において筋膜炎の所見を認め、ステロイド治療後に MRI の所見が改善した一例が示されている。本症例とこの症例の類似性は興味深い。

著者らは HPV ワクチン接種後に SLE を発症した一例を経験した。自己免疫性疾患の既往歴や家族歴がある患者では HPV ワクチン摂取に関して、慎重にする必要がある。HPV ワクチン接種後の SLE は 2 回目の接種後に SLE 症状が出現することが多い。1 回目の接種後に軽度であっても何かしらのトラブルがあった場合は、さらに慎重に接種すべきである。

文 献

- 1) Gatto, M., et al.: Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* **32**: 1301–1307, 2013.
- 2) Soldevilla, H.F., et al.: Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus.* **21**: 158–161, 2012.
- 3) Shoenfeld, Y., et al.: Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res.* **100**: 190–209, 2015.
- 4) 井村嘉孝：SLE の抗核抗体と Toll-like redeptor. 分子リウマチ. **4**: 245–250, 2007.
- 5) Souayah, N., et al.: Guillan-Barré syndrome after Gardasil vaccination: Data from Vaccine Adverse Event Reporting System 2006–2009. *Vaccine.* **29**: 886–889, 2011.
- 6) Corte, C.D., et al.: Autoimmune hepatitis type2 following anti-papillomavirus vaccination in a 11-year-old girl. *Vaccine.* **29**: 4654–4656, 2011.
- 7) Watanabe, T., et al.: Kikuchi-Fujimoto disease following vaccination against human papilloma virus infection and Japanese encephalitis. *Eur J Pediatr.* **171**: 1409–1411, 2012.
- 8) 中山哲夫：アジュバントの種類と作用機序。インフルエンザ. **10**: 295–301, 2009.
- 9) Agmon, N., et al.: Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus.* **18**: 1192–1197, 2009.
- 10) Garcon, N., et al.: Development of an AS04-Adjuvanted HPV Vaccine with the Adjuvant System approach. *Biodrugs.* **25**: 217–226, 2011.
- 11) Verstraeten, T., et al.: Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine.* **26**: 6630–6638, 2008.
- 12) Gherardi, R.K., et al.: Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology. *Lupus.* **21**: 184–189, 2012.
- 13) Kinoshita, T., et al.: Peripheral Sympathetic Nerve Dysfunction in Adolescent Japanese Girls Following Immunization with the Human Papillomavirus Vaccine. *Intern Med.* **53**: 218–2200, 2014.