

厚生労働科学研究費補助金  
新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する治療法の確立と情報提供についての研究  
平成 29 年度 分担研究報告書

子宮頸がんワクチン接種後に生じた症状に関する精神医学的研究

研究分担者 本田 秀夫 信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部 准教授  
研究協力者 篠山 大明 信州大学医学部精神医学教室  
樋端 佑樹 信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部

研究要旨

子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じた神経症状に関与する可能性のある精神医学的状态について検討した。国内外の文献で HPV ワクチン接種後の症状として多く報告されていたのは、頭痛、全身倦怠感、起立性調節障害、四肢の慢性疼痛、悪心、四肢の冷感、認知機能低下、不随意運動、腹痛、めまい、四肢の振戦、消化器症状、広範囲の疼痛などであった。ワクチン接種以前にこれらの症状がなかったことを医師が直接観察できた症例がどの程度いたかは不明であった。一部の症例で、接種前から精神障害、心理的症状、かかりつけ医の頻回受診があったとの報告もあった。

HPV ワクチン接種というイベントと上記の症状発現との関係は、(1) 本当はワクチン接種以前から症状があった可能性、(2) ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性、(3) ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性が考えられる。また、医学的検査で自覚症状に見合った器質的異常が検出できない場合もある。関与する可能性のある精神医学的状态として、(1) 元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患などの HPV ワクチン接種前からの精神医学的状态、(2) DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群、(3) 症状発現を契機とした反応性精神疾患などが挙げられる。

多くの患者は精神疾患よりは身体疾患の病名を受け入れやすい。いったん身体疾患と告知された患者に新たに精神面の治療を実施することはきわめて困難である。したがって、HPV ワクチン接種以前には確実に症状がなかったと客観的に確認でき、接種後にはじめて症状が出現したことが明白で、症状を裏付ける客観的な検査所見が存在する場合以外では、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきでない。

A. 研究目的

HPV ワクチンを接種した人たちの一部で、接種後より頭痛、全身倦怠感、立ちくらみなどの自律神経障害を示唆する症状の出現が報告されている。これらの症状は、必ずしも客観的な器質的異常が明確とはいえない場合もあるため、HPV 接種との因果関係を安易に述べることは慎重でなければならない。

本分担研究では、子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じた神経症状に関与する可能性のある精神医学的状态について検討した。

B. 研究方法

当院では、HPV ワクチン接種後の神経症状を呈した症例が直接当診療部を受診することがなく、アクセスできたのは神経内科等の集計データ等のみであった。そこでこれらも含め、HPV ワクチン接種後に生じる神経症状について記載された国内外の文献を検索し、症状をリストアップした。次に、それらの症状に関与する可能

性のある精神医学的状态を列挙し、HPV ワクチン接種というイベント、神経症状、および精神医学的状态の間にどのような関連のしかたがあり得るかを考察した。

（倫理面への配慮）

他科の集計データおよび文献考察を中心とする研究であり、患者を直接対象とはしていない。

C. 研究結果

PubMedで検索した結果、海外の文献では以下のものが挙げられた。

デンマークでは、HPV ワクチン接種後の副反応と考えられる症状として起立性調節障害、重度の頭痛、過度の疲労、認知機能障害、消化器症状、広範囲の疼痛などを有する 53 例が報告された<sup>1)</sup>。さらに、HPV ワクチン接種後に起立性調節障害を発症して受診した 35 名の女性のうち 60% が体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome: POTS) の診断基準を満たした<sup>2)</sup>。一方、デンマークとスウ

エーデンの 10-17 歳の女性における大規模な研究では、約 300,000 名の HPV ワクチン接種者と約 700,000 名のコントロールを比較し、HPV ワクチン接種 180 日後における自己免疫系疾患、神経系疾患、静脈血栓塞栓症が HPV ワクチン接種と関連することを示すエビデンスは得られなかった<sup>3)</sup>。同様に、デンマークとスウェーデンの 18-44 歳の女性 3,000,000 名以上を調べた研究では、HPV ワクチン接種による自己免疫系疾患、神経系疾患の有意な増加は認めなかった<sup>4)</sup>。また、デンマークの HPV ワクチン接種者 1,496 名と未接種者 7,480 名を比較した研究では、HPV ワクチン接種後の副反応が疑われた女性では、HPV ワクチン接種前から精神障害、心理的症状、かかりつけ医の頻回受診があったことが明らかとなっている<sup>5)</sup>。

表1に、これらのリストに本研究班の研究代表者である池田の調査を加えたものを示す<sup>6)</sup>。

#### D. 考察

海外の大規模疫学調査からは、HPV ワクチン接種後に自己免疫系疾患、神経系疾患の有意な増加は認められていない。公衆衛生学的観点からいえば、HPV ワクチン接種は子宮頸がんを予防するエビデンスがある一方で、自己免疫系疾患、神経系疾患のリスクを高めるエビデンスは今のところない、ということになる。

一方、疫学的手法は、ごく一部に発生する個別の事象を検討するのには向いていない。集団として見た時に統計学的に数が増えていないからといって、ワクチン接種と因果関係のある神経症状が一切ないと断言するわけにもいかない。このため、日常の臨床では、HPV ワクチン接種後になんらかの症状が発現したという訴えの症例が外来を訪れたときに、ワクチン接種と症状発現とがどのような関係にあるのかを慎重に検討しなければならない。

精神医学的な視点も入れながら HPV ワクチン接種というイベントと症状発現との関係を整理すると、以下のように場合分けできる。

#### 1. 医学的検査で症状に見合った器質的異常が検出できた場合

以下の3通りの可能性が考えられる。

まず、本当はワクチン接種以前から症状があったが、ワクチン接種後に症状を患者が自覚したという可能性である。この場合、「ワクチン接種が原因で発症した」と患者が思い込む可能性がある。

次に、ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性である。この場合、精神医学的要因は発

症の原因とはならないが、自覚症状に何らかの修飾を加える可能性はある。

最後に、ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性である。この場合、「ワクチン接種が原因で発症した」と患者が思い込む可能性がある。

#### 2. 医学的検査で自覚症状に見合った器質的異常が検出できない場合

器質的異常の重症度の割に自覚症状が強すぎる、あるいは社会的機能低下が大きすぎる場合、なんらかの精神医学的要因を検討する必要がある。関与する可能性のある精神医学的状态として、以下の可能性が挙げられる。

まず、HPV ワクチン接種前からの精神医学的状态である。たとえば、元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患などが考えられる。

次に、DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群である。身体症状症、病氣不安症、変換症（機能的神経症状症）、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症などが考えられる。

最後に、症状発現を契機とした反応性精神疾患である。急性ストレス障害、適応障害などが考えられる。

#### E. 結論

多くの患者は精神疾患よりは身体疾患の病名を受け入れやすい。いったん身体疾患と告知された患者に新たに精神面の治療を実施することはきわめて困難である。したがって、HPV ワクチン接種以前には確実に症状がなかったと客観的に確認でき、接種後にはじめて症状が出現したことが明白で、症状を裏付ける客観的な検査所見が存在する場合以外では、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきでない。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考文献

- 1) Brinith L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. Dan Med J. 62:A5064, 2015.
- 2) Brinith LS, Pors K, Theibel AC, Mehlsen J. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papilloma virus. Vaccine 33:2602-5, 2015.
- 3) Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. BMJ 347: f5906, 2013.
- 4) Hviid A, Svanström H, Scheller NM, Grönlund O, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L. Human papillomavirus vaccination of adult women and risk of autoimmune and neurological diseases. J Intern Med 283: 154-165, 2018.
- 5) Lützen TH, Bech BH, Mehlsen J, Høstrup Vestergaard C, Krogsgaard LW, Olsen J, Vestergaard M, Plana-Ripoll O, Rytter D. Psychiatric conditions and general practitioner attendance prior to HPV vaccination and the risk of referral to a specialized hospital setting because of suspected adverse events following HPV vaccination: a register-based, matched case-control study. Clin Epidemiol 9:465-473, 2017.
- 6) 池田修一：子宮頸がんワクチン関連の神経症候とその病態。神経治療 33:32-39, 2016.

表 1 . HPV ワクチン接種後の神経症状に関する国内外の文献

報告者	年	研究デザイン	症 状
Arnheim-Dahlström L et al.	2013	疫学研究	HPV ワクチン接種 180 日後における自己免疫系疾患, 神経系疾患, 静脈血栓塞栓症が HPV ワクチン接種と関連することを示すエビデンスは得られなかった
Brinith L et al.	2015	53 症例の検討	起立性調節障害, 重度の頭痛, 過度の疲労, 認知機能障害, 消化器症状, 広範囲の疼痛
池田	2016	98 症例の検討	頭痛, 全身の疲労, 起床困難, 四肢の筋力低下, 四肢の痛み, 悪心, 下肢の冷感, 学習の障害, 起立性失神, 不随意運動, 関節痛, 腹痛, めまい, 四肢振戦
Lützen TH et al.	2017	疫学研究	HPV ワクチン接種後の副反応が疑われた女性では, HPV ワクチン接種前から精神障害, 心理的症状, かかりつけ医の頻回受診があった
Hviid A et al.	2018	疫学研究	HPV ワクチン接種による自己免疫系疾患, 神経系疾患の有意な増加は認めなかった