

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	信州大学医学部子どものこころの発達医学教室	教授
研究協力者	公家里依	信州大学医学部附属病院子どものこころ診療部	
	篠山大明	信州大学医学部精神医学教室	
	樋端佑樹	信州大学医学部子どものこころの発達医学教室	

研究要旨

子宮頸がんワクチン（以下、「HPV ワクチン」）接種後に生じたと報告されている疼痛、慢性の頭痛、四肢の運動麻痺、手足の振えなどの症状と同じ症状を呈するケースのうち、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示すケースにおいて、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度を文献調査により検討した。

思春期年齢で器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度は小児科プライマリケアで約25-50%との報告があった。

思春期年齢において一般的に頻度が高く、HPV ワクチン接種後の症状としても頻度の高い疼痛、慢性の頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状、それらの複数の症状を呈するようなケースのうち、精神医学的状态と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査も行った。自覚的症状に見合った器質的異常が検出されない疼痛を訴えるケースの頻度は女兒で15%との報告があった。ポーランドの報告では、思春期年齢で頭痛を呈した症例の約10%が「身体症状症および関連症群」と診断されていた。また、四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振えなどの神経疾患との鑑別を要する症状と類似した症状と考えられたparoxysmal nonepileptic eventsについて調べた韓国の調査では、思春期年齢でparoxysmal nonepileptic eventsを認めたのは全体の約7%で、その約半数は精神医学的状态と関連が高いと考えられるpsychogenic nonepileptic seizuresと判断された。インドの調査では、psychogenic nonepileptic seizuresを認めた7割以上が変換症の診断となっていた。米国の調査では、変換症でpsychogenic nonepileptic seizuresの症状を認めたものの7割以上で中等度から重度の疼痛を訴えており、最も頭痛が多かった。疼痛、慢性の頭痛や神経疾患との鑑別を要する症状を呈するケース、それらの複数の症状を呈するケースにおいても、精神医学的要因の影響について慎重に検討する必要があると考えられた。

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている症状と、思春期の女兒にHPVワクチン接種の有無に関わらず頻度が高くみられる症状は共通している部分があり、背景に精神医学的状态の影響があると判断されるケースは稀ではない。症状を十分に説明し得る客観的な検査所見が存在する場合以外は、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきではなく、精神医学的な視点から慎重に評価する必要があると考える。

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[1]。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 ワクチン接種との因果関係を安易に述べることには慎重でなければならない。

昨年度の本分担研究では、HPV ワクチン接種後に生じた症状に精神医学的状态が関

与する可能性として、以下の可能性があることを整理した。

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

a. 本当はワクチン接種以前から症状があったが、接種後に症状を患者が自覚したという可能性

b. ワクチン接種が原因で症状が出現した可能性

c. ワクチン接種後に症状が偶然出現した可能性

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のに症状があると訴える場合

a. 本当に器質的異常があるが、現在の医療技術では検出できない可能性

b. 本当は器質的異常がないのに、症状があると訴えている可能性

上記のうち、1-a, 1-c, 2-b については、何らかの精神医学的状态が関与すると思われる。可能性のあるものを列挙すると、以下のようなになる。

イ. 元来の性格、発達特性、思春期心性、精神疾患の罹患

ロ. DSM-5 の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群（身体症状症、病気不安症、変換症、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症など）

ハ. 症状発現を契機とした反応性精神疾患（急性ストレス障害、適応障害など）

今年度は、HPV ワクチン接種の年齢で、頭痛、全身倦怠感、疼痛、四肢の運動麻痺、不随意運動、関節痛、腹痛、めまい、手足の振えなど、過去に報告されている HPV ワクチン接種後の症状と同じ症状が、上記イ、ロ、ハと関連してどの程度生じるのかを検討した。具体的には、何らかの器質的異常の有無を問わず上記症状を呈するケースのうち、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示すケースにおいて、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースがどの程度いるのかを、文献調査により検討した。

B. 研究方法

今回行った文献調査は以下の通りである。
文献調査①

思春期年齢で器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

文献調査②

1. 思春期年齢において一般的に頻度が高く、HPV ワクチン接種後の症状としても頻度の高い疼痛、慢性の頭痛を呈したケースのうち、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査
2. HPV ワクチン接種後の症状として報告されている神経疾患との鑑別を要する症状を呈したケースのうち、上記ロの特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

3. HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するようなケースのうち、上記ロの特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査

(倫理面への配慮)

文献考察を行う研究であり、患者を直接対象としてしない。

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。

文献調査①

器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度は somatic complaints/symptoms（身体愁訴；検査をしても原因となる器質的異常が検出されない状態）、somatization（身体化；心理的なストレスや不安を身体症状で訴える状態）の頻度として捉えることができる。小児科のプライマリケアにおいて、身体愁訴、身体化の頻度は約25-50%との報告があった[2]。

一方、上記ロのDSM-5の「身体症状症および関連症群」に属する精神障害群の視点からは、変換症（器質的異常で説明されない、1つまたはそれ以上の随意運動、または感覚機能の変化の症状を認める[3]）が、児童・思春期年齢の「身体症状症および関連症群」の中で最も多く[4]、思春期の女兒に多いといわれている[4-6]。頻度については、児童精神科患者の中で1-3%[5, 6]という報告や小児では0.5-10%の発生率という報告[4]があった。

文献調査②-1

HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状で頻度の高い疼痛の観点からみると、自覚的症状に見合った器質的異常が検出されない疼痛が主な症状であるものの頻度は男児で11%、女児で15%[5]との報告があった。その症状の特徴は繰り返されることとされ、繰り返される腹痛が小児科受診の中で2-4%、頭痛が1-2%との報告があり[5]、腹痛、頭痛が最も多く、次いで背部痛、下肢痛などの症状がみられた[2]。

疼痛の中で一般に頻度が高く、HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状としても頻度の高い慢性の頭痛に焦点を当

てると、児童・思春期年齢における慢性の頭痛の頻度に関して2014年の国際調査[7]があった。この調査では、平均年齢13.6歳の集団で月1回以上の頭痛を経験したものは54.1%で、女兒においては60.4%と報告されていた。

また、Emich-Widereら[8]によるポーランドの小児科と小児神経科の頭痛を呈した15-17歳の入院患者276名の後方視的調査では、上記の「身体症状症および関連症群」の診断は27名(9.8%) (身体症状症:18名, 変換症による症状も併存:9名)との報告があった。

表1に、上記の文献で示されていた頭痛の頻度、頭痛を呈した患者における身体症状症の診断の頻度に、名古屋市で行われたHPVワクチン調査結果[9, 10]における頭痛の頻度を示す。

文献調査②-2

HPV ワクチン接種後の症状として報告されている四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振え、感覚障害などの神経疾患との鑑別を要する個々の症状を呈するケースの頻度調査は困難であったため、paroxysmal nonepileptic events (発作性の非てんかん性イベント; 行動, 感覚, 意識が突然不随意に変化するてんかん性けいれんに類似した神経学的異常を伴わないイベント[11]) に焦点を当てて、調査を行った。

Paroxysmal nonepileptic eventsは、入眠時のミオクローヌス、振戦などの身体的なものとpsychogenic nonepileptic seizures (心因性非てんかん性けいれん; 発作性の運動, 感覚, 自律神経, 認知, 情動の障害, 神経学的異常を伴わないてんかん発作様の臨床的な発作的なイベント[11]) に区別され、身体的なparoxysmal nonepileptic eventsは乳幼児に多く、psychogenic nonepileptic seizuresは児童・思春期年齢に多いといわれている[11]。この症状は、上記の「身体症状症および関連症群」の中の変換症の診断基準[3]である、1つまたはそれ以上の随意運動、または感覚機能の変化の症状と類似したもので、不随意運動、手足の振えなどの症状と鑑別を要する症状と考えられる。

韓国のでんかんセンターにおける、2001年12月から2014年7月までの期間での887名の後方視的調査[11]では、paroxysmal nonepileptic eventsの頻度を調査している。この調査では887名中、paroxysmal nonepileptic eventsを認めたのは141名(15.9%)で、このうち思春期年齢(12歳以上18歳未満)のもの

は61名(43.3%, 女性31名)であった。61名中、てんかん、頭部外傷の既往、脳の構造異常、運動障害、知的能力障害を併存していなかったものは38名で、その38名中20名(52.6%)にpsychogenic nonepileptic seizuresを認めた。

また、psychogenic nonepileptic seizuresの頻度の調査は少なく、2-33/100000人との報告があるものの確定はされていない[12]。

psychogenic nonepileptic seizuresの精神科的診断、予後を16歳未満の44名を対象として行ったインドの調査では、34名(77.3%)が変換症と診断されていた[13]。

表2に、上記の文献で示されていたparoxysmal nonepileptic events, psychogenic nonepileptic seizuresの頻度、psychogenic nonepileptic seizuresを呈した患者における変換症の診断の頻度に、名古屋市で行われたHPVワクチン調査結果[9, 10]における主な神経疾患との鑑別を要する症状の頻度を示す。

文献調査②-3

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するようなケースのうち、上記の特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関する文献調査では、以下の報告が確認された。

米国のてんかんセンターで1990年から1996年の期間に受診した12歳以上のpsychogenic nonepileptic seizuresと判断された患者で変換症と診断された56名の調査では、76%が何らかの中等度から重度の疼痛を訴え、頭痛が最も多く61%、頸部痛、背部痛も多くみられたとの報告があった[14]。

D. 考察

文献調査①より、器質的異常との関連では説明できないような訴えを示し、上記イ、ロ、ハと関連すると思われるケースの頻度は小児科プライマリケアにおいて約25-50%と幅があるものの、稀ではないと考えられた。

文献調査②-1では、ポーランドの報告で、頭痛を呈した症例の中、約10%が上記の「身体症状症および関連症群」と診断されていた。疼痛や慢性の頭痛は、HPV ワクチン接種後にみられたと報告されている症状でも多く報告されている症状であるが、HPV ワクチン接種の有無によらず器質的異常との関連では説明できないような頭痛を示すケースの頻度と比較して、HPV ワクチンを

接種した女兒における頭痛の頻度は明らかに高いとはいえない(表1)。頭痛がHPVワクチン接種と因果関係にあると結論づけるのは、慎重でなければならないと思われる。

文献調査②-2では、HPVワクチン接種後の症状として報告されている四肢の運動麻痺、不随意運動、手足の振えなどの神経疾患との鑑別を要する症状と類似した症状と考えられた *paroxysmal nonepileptic events* の調査を行った。韓国のでんかんセンターの調査では、思春期年齢で *paroxysmal nonepileptic events* を認めたのは全体の約7%であったが、その中で上記口の変換症との関連が高いと考えられる *psychogenic nonepileptic seizures* と判断されたのは約半数であった。インドの調査では、*psychogenic nonepileptic seizures* を認めた7割以上で上記口の変換症の診断となっていた。表2で示した頻度から考えて、HPVワクチン接種後の症状として報告されている神経疾患との鑑別を要する症状においても明らかな器質的異常を検出できていないケースでは、*psychogenic* な症状が含まれている可能性はあり、HPVワクチン接種と因果関係にあるかどうかは慎重な評価が必要と考えられた。

文献調査②-3では、文献調査②-1, 2でみた疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状など複数の症状を呈するケースのうち、上記口の特に変換症と関連すると思われるケースの頻度に関して調査した。米国の調査では、変換症で *psychogenic nonepileptic seizures* の症状を認めたもののうち、7割以上で中等度から重度の疼痛を訴え、最も多いのは頭痛であった。疼痛、頭痛、神経疾患との鑑別を要する症状などの複数の症状を呈するケースで、症状が中等度以上の場合であっても、精神医学的要因の影響が否定できない場合があると考えられた。

E. 結論

HPVワクチン接種後にみられたと報告されている症状と、思春期の女兒にHPVワクチン接種の有無に関わらず頻度が高くみられる症状は共通している部分があり、背景に精神医学的状态の影響があると判断されるケースは稀ではない。症状を十分に説明し得る客観的な検査所見が存在する場合以外は、症状が身体疾患であると安易に結論づけるべきではなく、精神医学的な視点から慎重に評価する必要があると考える。

F. 研究発表(本研究課題に関連したもの)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 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. Ozawa K, Hineno A, Kinoshita T, Ishihara S, Ikeda SI: **Suspected Adverse Effects After Human Papillomavirus Vaccination: A Temporal Relationship Between Vaccine Administration and the Appearance of Symptoms in Japan.** *Drug safety* 2017, **40**(12):1219-1229.
2. Malas N, Ortiz-Aguayo R, Giles L, Ibeziako P: **Pediatric Somatic Symptom Disorders.** *Current psychiatry reports* 2017, **19**(2):11.
3. American Psychiatric Association: **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5**, 5th ed edn: American Psychiatric Pub.; 2013.
4. Shaw RJ, DeMaso DR: **Clinical manual of pediatric psychosomatic medicine: Mental health consultation with physically ill children and adolescents.** Arlington, VA, US: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2006.
5. Nelson WE, Kliegman R: **Nelson textbook of pediatrics**, 19th ed edn: Elsevier/Saunders; 2011.
6. Leary PM: **Conversion disorder in childhood--diagnosed too late, investigated too much?** *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003, **96**(9):436-438.
7. Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, Gobina I, Ottova-Jordan V, Maher CG: **An international survey of pain in adolescents.** *BMC public health* 2014, **14**:447.
8. Emich-Widera E, Kazek B, Szwed-Bialozyt B, Kopyta I, Kistorz A: **Headaches as somatoform disorders in children and adolescents.** *Mental illness* 2012, **4**(1):e9.
9. Suzuki S, Hosono A: **No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in**

- Japanese young women: Results of the Nagoya study.** *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)* 2018, **5**:96-103.
10. Yaju Y, Tsubaki H: **Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events.** *Japan journal of nursing science : JJNS* 2019.
 11. Park EG, Lee J, Lee BL, Lee M, Lee J: **Paroxysmal nonepileptic events in pediatric patients.** *Epilepsy & behavior : E&B* 2015, **48**:83-87.
 12. Benbadis SR, Allen Hauser W: **An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures.** *Seizure* 2000, **9**(4):280-281.
 13. Rawat VS, Dhiman V, Sinha S, Vijay Sagar KJ, Thippeswamy H, Chaturvedi SK, Srinath S, Satishchandra P: **Co-morbidities and outcome of childhood psychogenic non-epileptic seizures--an observational study.** *Seizure* 2015, **25**:95-98.
 14. Ettinger AB, Devinsky O, Weisbrot DM, Goyal A, Shashikumar S: **Headaches and other pain symptoms among patients with psychogenic non-epileptic seizures.** *Seizure* 1999, **8**(7):424-426.

表1. 頭痛に関する国内外の文献（文献調査②-1）

報告者	年	集団	症状/診断	頻度
Swain MS et al	2014	WHO Collaborative Cross-National survey 404206名（平均年齢13.6歳，女児51.2%）	月1回以上の頭痛	54.1% （女児で60.4%）
Emich-Widera E et al	2012	頭痛を呈した小児科，小児神経科の入院患者276名（15-17歳）	身体症状症および関連症群	9.8%
Suzuki S et al	2018	名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種した20748名	ひどく頭が痛い	10.4%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種していない9098名	ひどく頭が痛い	10.3%

表2. 神経疾患との鑑別を要する症状に関する国内外の文献（文献調査②-2）

報告者	年	集団	症状/診断	頻度
Park EG et al	2015	てんかんセンターに受診した887名（新生児から18歳未満）	paroxysmal nonepileptic events	15.9%
		paroxysmal nonepileptic eventsを認めた141名	2歳以上18歳未満のparoxysmal nonepileptic events	43.3%
		12歳以上18歳未満のparoxysmal nonepileptic eventsを認めたもののうち，神経学的な併存疾患のない38名	psychogenic nonepileptic seizures	52.6%
Rawat VS et al	2015	psychogenic nonepileptic seizuresを呈する16歳未満の44名	変換症	77.3%
Suzuki S et al	2018	名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種した20748名	身体が自分の意思に反して動く	1.0%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種していない9098名	身体が自分の意思に反して動く	0.6%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種した20748名	普通に歩けなくなった	0.3%
		名古屋市在住の女性で調査に回答した29846名（15-21歳）のうち，HPVワクチン接種していない9098名	普通に歩けなくなった	0.2%