

201517020A

# 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の有効性と安全性の評価に関する疫学研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江友孝

平成 28(2016)年 3 月



# 厚生労働科学研究費補助金

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の有効性と安全性の評価に関する疫学研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江友孝

平成 28(2016)年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究…………… 1  
祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学・教授

### II. 分担研究報告

1. 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査…………… 9

福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授  
柴田 政彦 大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学・寄附講座教授  
宇川 義一 福島県立医科大学医学部医学科神経内科学講座・教授  
平田 幸一 獨協医科大学医学部神経内科・教授  
岡 明 東京大学医学部小児科・教授  
宮本 信也 筑波大学人間系発達行動小児科学・教授  
喜多村 祐里 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・准教授  
原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・講師  
祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・教授

2. ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンに係る診療体制における協力医療機関等を受診している者を対象とした調査研究…………… 21

喜多村 祐里 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・准教授  
柴田 政彦 大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座・教授  
宇川 義一 福島県立医科大学神経内科学・教授  
平田 幸一 獨協医科大学医学部神経内科・教授  
岡 明 東京大学医学部小児科・教授  
宮本 信也 筑波大学人間系発達行動小児科学・教授  
原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・講師  
福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授  
祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・教授

3. 子宮頸がんワクチンの有効性評価に係る子宮頸がん検診内症例対照研究…………… 27

原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・講師  
上田 豊 大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学・助教  
榎本 隆之 新潟大学医学部産婦人科・教授  
垣添 忠生 日本対がん協会・会長  
祖父江 友孝 大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・教授

4. オーストラリアのHPVワクチン接種プログラム登録や有害事象報告システムの視察…………… 31

祖父江友孝 大阪大学医学系研究科環境医学・教授  
原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・講師  
福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

# I. 総括研究報告

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）

総括研究報告書

子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授

研究要旨

本研究では、①ワクチン接種後の広範な疼痛や運動障害等といった多様な症状と同様の症状を呈する患者の受療状況に関する疫学調査（全国疫学調査）、②HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関を通じた接種後の症状等に関する調査分析（症例フォローアップ調査）、③複数の自治体（市町村）の協力を得て、当該自治体におけるがん検診データを用いた HPV ワクチン接種者と非接種者間での有効性の疫学的な比較分析（有効性に関する症例対照研究）の計画を作成し、これらの計画に従って研究を実施中である。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

垣添忠生・日本対がん協会・会長

福島若葉・大阪市立大学大学院医学研究科  
公衆衛生学・教授

原めぐみ・佐賀大学医学部社会医学講座予  
防医学分野・講師

柴田政彦・大阪大学大学院医学系研究科疼  
痛医学・教授

榎本隆之・新潟大学医学部産科婦人科学・  
教授

上田豊・大阪大学大学院医学系研究科産婦  
人科学・助教

宇川義一・福島県立医大医学部神経内科学  
講座・教授

平田幸一・獨協医科大学医学部神経内科・  
教授

岡明・東京大学医学部小児科・教授

宮本信也・筑波大学人間系発達行動小児科  
学・教授

喜多村祐里・大阪大学大学院医学系研究科

環境医学・准教授

A. 研究目的

HPV ワクチンについては、平成 22 年から  
予算事業及び予防接種法に基づく接種がな  
されていたが、ワクチン接種後の広範な疼  
痛や運動障害等といった多様な症状を呈す  
る患者が相次いで発生したことから、平成  
25 年 6 月以降、国は積極的な勧奨を差し控  
え、ワクチン接種後の症状の治療法の開発  
やワクチンとの因果関係の解明に関する調  
査研究が行われている。

本研究では、①ワクチン接種後の広範な疼  
痛や運動障害等といった多様な症状と同様  
の症状を呈する患者の受療状況に関する疫  
学調査（全国疫学調査）、②HPV ワクチン  
接種後に生じた症状の診療に係る協力医療  
機関を通じた接種後の症状等に関する調査  
分析（症例フォローアップ調査）、③複数の  
自治体（市町村）の協力を得て、当該自治

体におけるがん検診データを用いた HPV ワクチン接種者と非接種者間での有効性の疫学的な比較分析（有効性に関する症例対照研究）を行い、HPV ワクチンを巡る様々な課題を解決するために必要な科学的エビデンスを提供することを目的とする（図 1）。

## B. 研究方法

### 1. 全国疫学調査（図 2）

安全性に関しては、通常の疫学研究を実施することが困難な社会状況にあり（副反応を outcome、ワクチン接種を exposure とする症例対照研究・コホート研究では、見かけ上関連ありとなる方向のバイアスがかかる）、調査方法を十分に吟味して決定する必要があると判断した。検討の結果、難病研究班の方法に準じた形で、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の頻度について医療機関を通じて調査する方法が適切と判断し、以下の計画を作成した。

厚生労働省（旧厚生省）「難病の疫学研究班」が考案した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（以下、難病の全国疫学調査マニュアル）」<sup>1)</sup>に基づき、一部を本調査用に変更して実施する。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査で全国の病院における受療患者の有無と患者数を把握し、二次調査で臨床疫学特性（含：HPV ワクチン接種歴）を収集する。一次調査と二次調査をあわせて、全国における患者数を推計する。

### 2. 症例フォローアップ調査（図 3）

症例フォローアップ調査として、指定協力医療機関を中心に「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」で継続して受診している症例について、今後の経緯を確認する

ためのフォローアップを行う（1 次調査）。概ね月 1 回の調査とし、調査に対して調査協力支援金を支払う。さらに、1 次調査の対象者から 20 名程度を選択して、詳細検討調査を実施する。全国疫学調査と症例フォローアップ調査の違いを図 4 に示した。

### 3. 有効性に関する症例対照研究（図 5）

自治体及び対がん協会の協力を得て、子宮頸がん検診と HPV ワクチン接種の記録照合による症例対照研究を実施する。各市町村において、平成 25 年度から平成 29 年度の 20～24 歳（平成 1 年から平成 9 年生まれ）の子宮頸がん検診受診者のうち、細胞診で異常あり（ベセスダ判定：ASC-US 以上）を「症例」（症例定義 1）とする。また、細胞診で異常なし（ベセスダ判定：NILM）の中から、生年と市町村が同一である対照者を受診日の近い順に 5 例を選び、対照リストを作成する。最終的には症例 1 人に対し対照 5 人を選定解析に使用する（マッチングによる対照の抽出）。これら作業は各自治体または対がん協会各県支部で行う。

これら対象者の HPV ワクチン接種歴の記録を市町村で照合し、ワクチンの種類、接種回数、接種日の情報を得る。HPV ワクチン接種記録にない者について転入の有無の照会を行い、平成 22 年度以降の転入の有無を確認（自治体内にて実施）。転入ある場合は問診で確認し、別に解析する。

市町村の接種記録との照合による接種歴と検診結果（細胞診結果）を連結可能匿名化した上で提供を受け、接種歴と検診結果との関連を検討する。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査・一次調査においては、個人レベルの情報を扱う場合、個人情報の匿名

化を行った上で情報を入手し、同意の取得を省略して行う。匿名化プロセスの詳細を記述した上で、大阪大学および大阪市立大学において、倫理審査委員会の承認を得て、研究を実施する。

症例フォローアップ調査においては、個人レベルの情報を扱う場合、本人及び代諾者の同意を得て、行う。大阪大学および各協力医療機関等において、倫理審査委員会の承認を得て、研究を実施する。研究成果の公表に当たっては個人情報が含まれることはないように取り扱う。

有効性に関する症例対照研究においては、個人レベルの情報を扱う場合、個人情報の匿名化を行った上で情報を入手し、同意の取得を省略して行う。匿名化プロセスの詳細を記述した上で、大阪大学および日本対がん協会において、倫理審査委員会の承認を得て、研究を実施する。

## C. 研究結果

### 1. 全国疫学調査

全国の病院から 18,638 科を調査対象として選定し、2016 年 1 月 22 日に一次調査を開始した。発送準備が整った診療科毎に、依頼状および調査書式を送付した。今後、未回答の診療科への督促を行い、一次調査の終了後に二次調査を行う。

### 2. 症例フォローアップ研究

2015 年 10 月に大阪大学の倫理審査承認を受けた上で、2015 年 12 月および 2016 年 1 月に協力医療機関等を対象に説明会を開催した。協力医療機関等での倫理審査を進めて、順次登録を開始する予定である。

### 3. 有効性に関する症例対照研究

平成 27 年度はデータ収集のシステム構築

が主目標である。これまでに、佐賀市・福井市・金沢市・岡山市から基本的な了解を得て、検診データ・接種歴照合の作業の準備を進めている。平成 28 年度にはデータ提供を受けて、データを集積していく予定である。さらに、他市町にも協力の依頼を行っており、平成 28 年度には正式な了解を得て、データ提供を受ける。対象地域において、市町村からの承諾を得るのに難航している（大阪大学倫理審査委員会の承諾を得ているものの、オプトアウト同意レベルで個人単位の情報を扱うことへの懸念が市町村側にある）。調査の趣旨をていねいに説明し、引き続き協力を依頼する。

## D. 考察

本研究により、我が国における HPV ワクチン接種による子宮頸がんの前がん病変の抑制効果や、副反応の発生リスク（安全性）に関する疫学的な観点からの評価結果が得られることとなり、HPV ワクチンの有効性や安全性に関するこれまでの議論に新たな知見を追加することになる。

科学的評価に基づく一定の見解が得られることにより、HPV ワクチンの定期接種の扱いに関する議論に資するとともに、副反応や健康被害救済を検討する際の参考資料となることが期待される。

## E. 結論

本研究では、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査、③有効性に関する症例対照研究の計画を作成し、これらの計画に従って研究を実施中である。

## 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



図1 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の有効性と安全性の評価に関する疫学研究  
（H27-新興行政-指定-004）

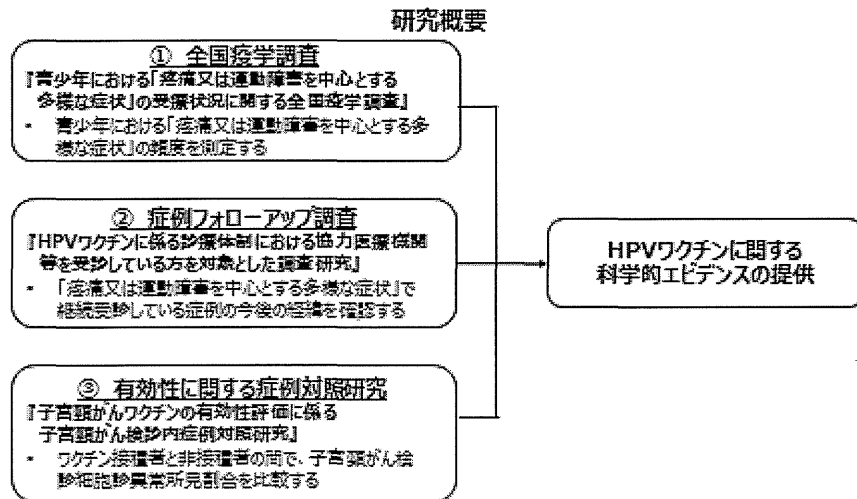


図2 **全国疫学調査 概要**  
青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査

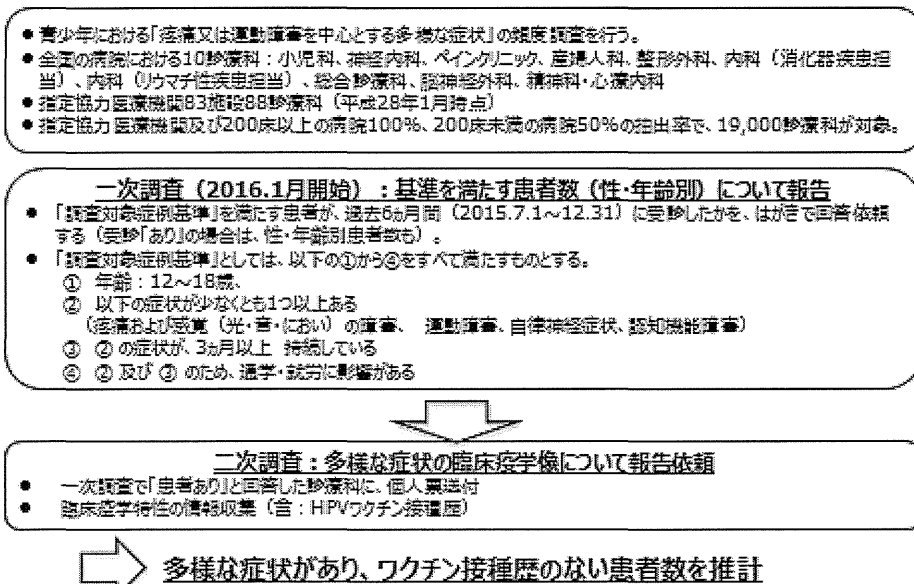


図3

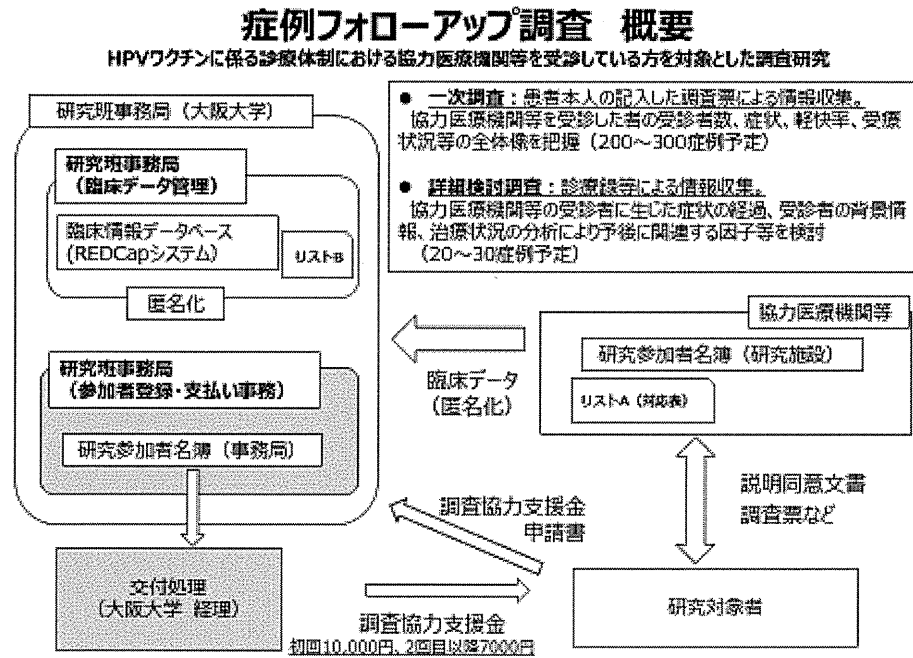


図4

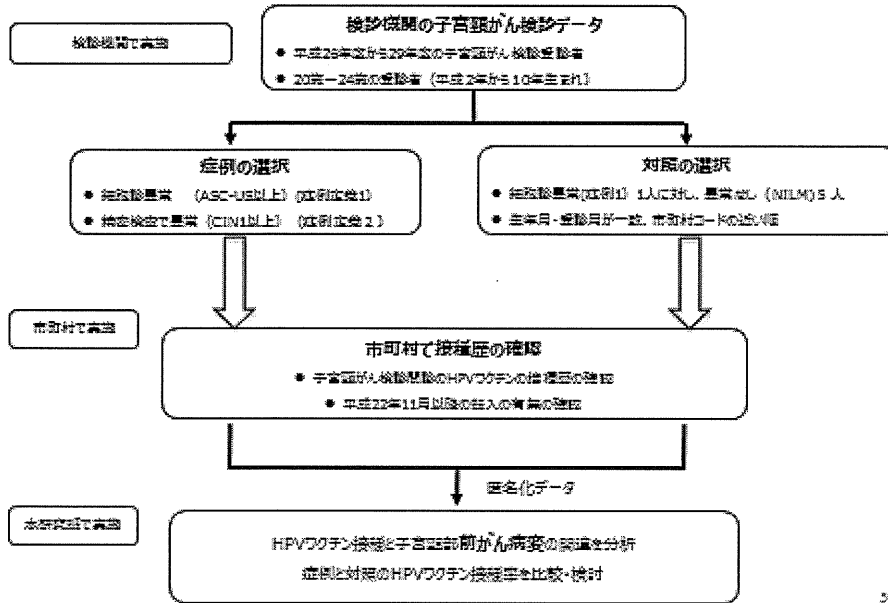
### 全国疫学調査と症例フォローアップ調査の違い

	全国疫学調査	症例フォローアップ調査
悉皆性 （全数把握）	○ 全国19,000診療科	× 83協力医療機関等
ワクチン接種歴	問わない	接種歴あり
一次調査	症例数のみ	個票
二次調査/ 詳細検討調査	二次調査 個票 ・ワクチン接種歴 ・調査時点での診断名	詳細検討調査 個票等 ・専門家による詳細検討

図5

## 有効性に関する症例対照研究 概要

子宮頸がんワクチンの有効性評価に係る子宮頸がん検診内症例対照研究



## II. 分担研究報告



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の有効性と安全性の評価に関する疫学研究  
分担研究報告書

青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の  
受療状況に関する全国疫学調査

研究分担者 福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授）  
研究分担者 柴田 政彦（大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学・寄附講座教授）  
研究分担者 宇川 義一（福島県立医科大学医学部医学科神経内科学講座・教授）  
研究分担者 平田 幸一（獨協医科大学医学部神経内科・教授）  
研究分担者 岡 明（東京大学医学部小児科・教授）  
研究分担者 宮本 信也（筑波大学人間系発達行動小児科学・教授）  
研究分担者 喜多村 祐里（大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・准教授）  
研究分担者 原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・講師）  
研究代表者 祖父江 友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・教授）

研究要旨

「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため通学・就労に影響がある 12～18 歳の青少年について、受療患者数と臨床疫学特性を全国規模で明らかにする。全国の病院における小児科、神経内科、ペインクリニック、産婦人科、整形外科、内科（消化器疾患担当）、内科（リウマチ性疾患担当）、総合診療科、脳神経外科、精神科・心療内科（計 10 科）、および、厚生労働省が指定する「HPV 感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」83 施設 88 診療科（2016 年 1 月現在）を対象に、2015 年 7 月 1 日～12 月 31 日（過去 6 ヶ月間）における受療患者数を推定し、当該患者の臨床疫学特性を検討する。調査プロトコールは、厚生労働省（旧厚生省）「難病の疫学研究班」が考案した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づき、一部を本調査用に変更して実施する。

2016 年 1 月 22 日に一次調査を開始した。2016 年 3 月 8 日現在、調査対象 18,532 科のうち 5,823 科（31%）から回答を得た。今後、未回答の診療科への督促を行い、一次調査の終了後に二次調査を行う。

A. 研究目的

わが国における子宮頸がんワクチン（ヒトパピローマウイルス[HPV]ワクチン）接種は、2010 年 11 月から 2013 年 3 月に子

宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業による接種勧奨を行ったのち、2013 年 4 月 1 日施行の改正予防接種法において定期接種（A 類疾病）に位置づけられ、接種対象を 12～

16歳の女子（小学校6年生相当～高校1年生相当）、標準的な接種年齢を13歳（中学1年生相当）として、広く接種が行われることとなった。その後、HPVワクチン接種後の有害事象として、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」が報告された。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等で審議した結果、1) ワクチン接種の有効性を上回る程の安全性への懸念とは言えないが、2) 当該症状について国民への情報提供が十分にできない状況にあることから、定期接種は継続するものの、適切な情報提供ができるまでの間は積極的な接種勧奨を一時的に差し控えるべき、とされた。この結果を踏まえ、厚生労働省は、2013年6月14日にHPVワクチンの積極的な接種勧奨を差し控えるよう、定期接種の実施主体である市町村に勧告を行った。その後、副反応検討部会における審議の結果、「当該症状は心身の反応による可能性が高い」との一定の合意を得たものの、結論を得るには至らず、積極的な接種勧奨は現在も差し控えられたままである。

今後のHPVワクチン接種のあり方を検討するための喫緊の課題として、当該ワクチンの安全性に関する基礎データが求められている。疫学の視点からは、HPVワクチン接種と当該症状の関連を評価する分析疫学研究（コホート研究、症例・対照研究など）の実施が最も望ましい。しかし、当該症状は既存の疾患概念では捉えきれず、診断基準が確立されていないことから、社会的な注目の中でバイアスの少ない研究を速やかに遂行することは極めて困難である。一方、青少年において当該症状を呈する者は、HPVワクチン接種にかかわらず一定数認められるとも考えられているが、明確な

数値として示されていない。すなわち、症状の自然発生率やそれに代わる指標といった基礎的な知見が欠落している。

本調査は、研究班の安全性研究の一環として実施するものである。「HPVワクチン非接種でも、同様の症状を呈する者が一定数存在するか」について実態を確認することは、ワクチン接種によるリスク・ベネフィットを踏まえた議論を進めるためにも必要である。また、2013年6月14日以降、積極的な接種勧奨が中止されている状況下で本調査を実施することは、自然発生率に代わる指標を捉えることができる時期という点でも意義がある。

## B. 研究方法

厚生労働省（旧厚生省）「難病の疫学研究班」が考案した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（以下、難病の全国疫学調査マニュアル）」<sup>1)</sup>に基づき、一部を本調査用に変更して実施する。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査で全国の病院における受療患者の有無と患者数を把握し、二次調査で臨床疫学特性（含：HPVワクチン接種歴）を収集する。一次調査と二次調査をあわせて、全国における患者数を推計する。

### 1) デザイン

横断研究

### 2) 調査対象期間

2015年7月1日～12月31日（調査開始時点から過去に遡った6ヵ月間）

### 3) 調査対象症例基準

下記①～④のすべてを満たす症例とする。

① 12～18歳（2015年7月1日～12月31日受診時点の満年齢）

② 以下の症状が少なくとも1つ以上ある

- ・ 疼痛および感覚（光・音・におい）の障害
- ・ 運動障害
- ・ 自律神経症状
- ・ 認知機能障害

③ ②の症状が、3ヵ月以上持続している

④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある

#### 4) 調査対象診療科

##### 【一次調査】

全国の病院から選定する。内訳は以下の通りである。

A) 全国の病院から下記診療科（10科）を選定する。大学病院および200床以上の病院の診療科は全数（100%）、200床未満の病院の診療科は半数（50%）を抽出する。抽出枠組みは、(株)ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用する。

- ・ 小児科
- ・ 神経内科
- ・ ペインクリニック
- ・ 産婦人科
- ・ 整形外科
- ・ 内科（消化器疾患担当）
- ・ 内科（リウマチ性疾患担当）
- ・ 総合診療科
- ・ 脳神経外科
- ・ 精神科・心療内科

B) 特別階層（特に患者が集中すると考えられる診療科）として、厚生労働省が指定する「HPV感染症の予防接種後

に生じた症状の診療に係る協力医療機関」83施設88診療科（2016年1月現在）を全数（100%）選定する。

##### 【二次調査】

一次調査で「患者の受診あり」と回答した診療科が対象となる。

#### 5) 調査手順

##### 【一次調査】

2016年1月に調査を開始し、調査対象診療科に、依頼状（資料1、資料2）、調査対象症例基準（資料3）を送付する。2015年7月1日～12月31日（過去に遡った6ヵ月間）の受療患者数（男女別、年齢階級別）について、返信用はがき（資料4）による回答を依頼する。未回答の診療科については、再依頼（督促）を行う。

##### 【二次調査】

一次調査で「調査対象症例基準を満たす患者の受診あり」と回答した診療科に対して、調査個人票を送付する。当該症例の臨床疫学情報（既存情報、HPVワクチン接種歴を含む）について、調査個人票への転記と郵送による返送を依頼する。未回答の診療科については、再依頼（督促）を行う。また、個人票の記入もれや整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼する。

#### 6) 統計解析

##### ① 一次調査の情報のみ使用

- ・ 回収機関数、回収率、性・年齢別報告患者数を算出する。
- ・ 報告患者数別回収機関数の分布を把握する。

##### ② 二次調査の情報のみ使用

- ・ 重複症例、不適格症例（調査対象症例

基準を満たさない者)を把握し、重複率、不適格率を算出する。

- ・ 臨床疫学特性の頻度分布を算出する。

### ③ 一次調査と二次調査の情報を使用

- ・ 一次調査の情報から、「難病の全国疫学調査マニュアル」の所定の算出式に従って全国の患者数を計算する。二次調査で算出した重複率、不適格率とあわせて、「2015年7月1日～12月31日に『疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状』で国内の病院を受診し、当該症状のため通学・就労に影響がある12～18歳の全国受療患者数」を推計する。
- ・ 二次調査の情報から、「二次調査報告症例において、『多様な症状があり、HPVワクチン接種歴のない症例』が占める割合」を算出する。当該割合と、一次調査から推計した全国の受療患者数を使用して、「多様な症状があり、HPVワクチン接種歴のない全国の受療患者数」を推計する。

## 7) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、(株)メディサイエンスプランニング社に委託する。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結する。業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学が適宜監督を行う。

### 【一次調査】

- ・ 病院リストから調査対象を抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力

- ・ 一次調査の集計

### 【二次調査】

- ・ 一次調査結果より二次調査対象診療科を抽出
- ・ 二次調査票の書式印刷
- ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 二次調査の情報から重複率および不適格率を算出
- ・ 一次調査の結果とあわせて、全国の患者数を推計（重複率と適格率で補正）

## 8) 倫理面の配慮

### ① インフォームド・コンセントを受ける手続等

一次調査では、受療患者数（性・年齢階級別）の情報を診療科ごとに収集するのみである。個人の情報を扱わないため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。また、各施設での倫理審査も要しない。

二次調査では、各症例の臨床疫学特性に関する情報を収集するが、既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。既存情報の提供にあたっては連結可能匿名化を行うため、各施設での倫理審査は必ずしも要しない。既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにすること（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」P19）については、二次調査の依頼文で各施設にその必要性を通知するとともに、問い合わせがあった場合は適切に対応する。

### ② 個人情報等の取扱い

一次調査では、受療患者数（性・年齢階級別）の情報を診療科ごとに収集するのみ



であり、個人の情報を扱わない。

二次調査では、他機関に対して既存情報の提供を依頼するにあたり、連結可能匿名化を行う。

### ③ 倫理審査の状況

本調査計画は、大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得た（大阪大学大学院医学系研究科での承認番号：15320、承認日：2015年11月16日；大阪市立大学大学院医学研究科での承認番号：3276、承認日：2015年12月1日）。

## C. 研究結果

全国の病院から18,638科を調査対象として選定し、2016年1月22日に一次調査を開始した。発送準備が整った診療科毎に、以下のスケジュールで依頼状および調査書式を送付した。

- ・ 2016年1月22日発送  
特別階層（協力医療機関83施設88診療科）宛（回答期日：2月29日）
- ・ 2016年1月25日～2月15日発送  
小児科、神経内科、産婦人科、整形外科、内科（消化器疾患担当科）、総合診療科、脳神経外科宛（回答期日：2月29日）
- ・ 2016年2月16日～2月22日発送  
内科（リウマチ性疾患担当科）、ペインクリニック、精神科・心療内科宛（回答期日：3月7日）

2016年3月8日現在、106科から「当院には該当診療科なし」「閉科」「閉院」などの回答があったことから、調査対象は18,532科となった。このうち、5,823科（31%）から受療患者数（男女別、年齢階級別）について回答を得た。

今後、未回答の診療科への督促を行い、一次調査の終了後に二次調査を行う。

## D. 考察

本調査は、厚生労働省（旧厚生省）「難病の疫学研究班」が考案した「難病の全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>に沿って実施する。当該手法の科学的妥当性はすでに確立されているが、本調査では一部を変更して実施する。以下、変更点について経緯を述べるとともに、本調査で想定される特有の困難点についても考察する。

1) 当該マニュアルでは、難病患者が大規模病院を受療する傾向を踏まえ、病床規模別に層化無作為抽出を行うこととしている（標準抽出率は、一般病院99床以下：5%、100-199床：10%、200-299床：20%、300-399床：40%、400-499床：80%、500床以上：100%、大学病院：100%、特別階層：100%）。本調査については、HPVワクチン非接種で「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を呈する青少年は、大規模病院を受診するとは限らず、むしろ中規模の病院を受診する傾向が考えられる。実行可能な調査規模も考慮した結果、本調査では、大学病院および200床以上の病院の診療科は100%（全数）、200床未満の病院の診療科は50%（半数）を対象とすることとした。なお、抽出率を変更しても、全国の受療患者数推計にかかる所定の算出式は適用できることを確認している。

2) 当該マニュアルで全国受療患者数を把握する場合は、慣例的に「過去1年間（例：調査開始年の前年における1月1日～12月1日）を調査対象期間としている。本調査

では、既存の疾患概念では捉えきれない症状を対象とするため、担当医が当該患者の受診を無理なく思い出すことができると考えられる期間を設定することが望ましい。議論の結果、「過去6ヵ月」が妥当であるとの結論に至った。

3) 難病の全国疫学調査では、調査への協力依頼時に「対象疾患名(診断名)」と「診断基準」を示し、該当症例の受診有無について報告を依頼する。一方、本調査で扱う「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」は既存の疾患概念では捉えきれないことから、調査対象症例基準は症状のみで定義している。一次調査で望ましい回答率を達成するためには、督促を数回行うなどの工夫が必要かもしれない。また、調査対象症例基準には、当該症状の「原因が明らかである／明らかでない」、あるいは、当該症状が「特定の傷病名で説明できる／しがたい」といった判断を含めていない。このような判断は医師の専門により揺らぎがあると予想されることから、二次調査個人票の項目の1つとして扱うこととした。

4) 本調査の症例基準を満たす患者は、症状の複雑さから複数の診療科・病院を受診していると考えられるため、同一症例が重複して報告される可能性がある。また、症例基準は症状のみで定義していることから、一次調査の段階では、医師の記憶に基づく回答も可としている(診療録の確認は必ずしも求めている)。従って、本調査で全国の実患者数を可能な限り正確に推計するためには、二次調査における重複率、不適合率の把握が極めて重要になる。難病の全国疫学調査では一次調査の情報だけでも患

者数推計を行うことがあるが、本調査における一次調査は「二次調査のための予備調査」という位置付けであり、患者数推計は一次調査・二次調査の情報をあわせて行う。すなわち、一次調査の結果だけで何らかの解釈を行うべきではない。

## E. 結論

「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため通学・就労に影響がある12～18歳の青少年について、受療患者数と臨床疫学特性を全国規模で明らかにするための全国疫学調査を実施している。2016年1月22日に一次調査を開始し、2016年3月8日現在、調査対象18,532科のうち5,823科(31%)から回答を得た。今後、未回答の診療科への督促を経て、一次調査の終了後に二次調査を行う。

### (参考文献)

1. 川村孝, 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第2版). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.

## 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

謹啓 時下益々御健勝のこととお慶び申し上げます。

平素から予防接種対策の推進に御支援、御協力を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状については、その臨床経過、治療は非常に多様であり、現時点ではその全体像が明らかになっておりません。

今般、当該症状と同様の症状により医療機関を受診する患者数と臨床疫学特性を把握するための研究を下記により厚生労働科学研究事業として実施することとしました。

つきましては、御多忙中のところ誠に恐縮ではございますが、本研究への協力について特段の御配慮をいただけるようお願い申し上げます。

敬白

平成28年1月

厚生労働省健康局健康課  
課長 正林 督章

各研究対象施設の長 殿

記

研究課題名：青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査

研究の期間：平成28年1月以降順次開始

研究代表者：祖父江 友孝

大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座（環境医学）

本件全般に関する問い合わせ先（調査事務局）：福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

住 所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

電 話：06-6645-3756 F A X：06-6645-3757

E-mail：[epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp)

本件の臨床事項に関する問い合わせ先：柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科 疼痛医学寄付講座

住 所：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

電 話：06-6879-3745 F A X：06-6879-3495

E-mail：[secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp](mailto:secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp)

研究対象施設：

- ・全国の病院における11診療科（小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、脳神経外科、心療内科、精神科）  
200床以上の病院全数、200床未満の病院50%抽出
- ・ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関全数