

2016 年 1 月

診療科 責任者様
ご担当医 御侍史

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」

研究代表者 祖父江 友孝(大阪大学 環境医学)
研究分担者 柴田 政彦 (大阪大学 疼痛医学)
研究分担者 喜多村 祐里(大阪大学 環境医学)
疫学調査担当 福島 若葉 (大阪市立大学 公衆衛生学)

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（一次調査のお願い）

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、本研究班は、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を実施することになりました。

当該症状については、青年女子における子宮頸がんワクチン(HPV ワクチン)接種後の有害事象として接種との関連が疑われたため、HPV ワクチンの積極的な接種勧奨が差し控えられているという経緯があります。一方、当該症状は、HPV ワクチン接種にかかわらず、青少年において一定数認められるとも指摘されていますが、実態は明らかではありません。

当該症状で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、本調査を計画いたしました。一次調査でご協力いただきたい内容は下記の通りです。

- 1) 調査対象症例基準【別紙】を満たす患者が、過去 6 ヶ月間(2015 年 7 月 1 日～12 月 31 日)に貴診療科を受診したか(受診「あり」の場合は、年齢別患者数)について、同封のはがきにご記入の上、2016 年 2 月 29 日(月)までにご返送ください。
- 2) 該当する患者がない場合も、「1.なし」に○をつけてご返送ください(全国の患者数推計に必要です)。
(受診患者「あり」の場合は、後日、二次調査として個人票をお送りいたします。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。)

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」のため、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも要しません。本調査は、情報の提供先である大阪市立大学大学院医学研究科、大阪大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。

御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

調査全般に関する問い合わせ先(調査事務局)：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 福島 若葉
電話：06-6645-3756 FAX：06-6645-3757
E-mail：epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
大阪大学大学院医学系研究科 疼痛医学寄附講座 柴田 政彦
電話：06-6879-3745 FAX：06-6879-3495
E-mail：secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp

【別紙】

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（一次調査）

下記の基準を満たす患者が、過去6ヵ月間（2015年7月1日～12月31日）に貴診療科を受診したか（受診「あり」の場合は、年齢別患者数）について、同封のはがきでご報告をお願いいたします。

➤ 調査対象症例基準：①～④のすべてを満たす

- 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*

* 具体例や目安など、補足事項については裏面をご参照ください。

- 性別、過去のHPVワクチン接種歴にかかわらず、ご報告をお願いいたします。
- カンファレンス等の時間を利用し、貴科の所属医師全員に、過去6ヵ月間の診療経験をお尋ねいただけましたら幸いです。
(本研究の重要性をご理解いただき、何卒宜しくお願い申し上げます)
- 本調査（一次調査）へのご回答は、先生方の記憶に基づいたものでも構いません。
(診療録を確認していただくことは、必ずしも必要ではございません)
- 受診患者「あり」の場合は、後日、二次調査として個人票をお送りいたします。
あわせてご協力くださいますよう、重ねてお願い申し上げます。

(別紙 裏面)

調査対象症例基準 補足事項

② 症状の具体例

- 疼痛および感覚（光・音・におい）の障害
痛み：関節痛、筋肉痛、腰痛、頭痛、腹痛、全身の痛みなど
しびれ感：四肢、顔面、体幹など
その他：感覚脱失、光・音・においに対する過敏（例：サングラスやヘッドホンをつけて過ごす、シャンプーのにおいがひどく気になる）など
- 運動障害
起立障害、歩行障害、振戦、握力の低下、麻痺、脱力、けいれんなど
- 自律神経症状
めまい、倦怠感、失神、冷汗、手汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐、下痢、昼夜の逆転、体温の異常、食欲の増減（およびそれに見合わない体重の増減）など
- 認知機能障害
記憶力の低下、学習能力の低下、集中力の低下など
（例：暗算が不得手になった、漢字を書けなくなった、本を読むスピードが遅くなった、クラスメイトの名前を聞いても顔が思い出せない）

③ 症状の持続

- 複数の症状が移り変わって出現している場合、「全体として」3ヵ月以上持続しているかでご判断ください。

（例：疼痛が2ヵ月程度出現、その後、疼痛は消失したが運動障害が1ヵ月程度出現
⇒ 「全体として3ヵ月以上持続」と判断）

④ 通学・就労に「影響がある」と考える目安（以下の例をご参考にご判断ください）

〔例〕1週間以上連続しての欠席もしくは欠勤

〔例〕学校や仕事での生活において、活動能力の低下が明らかである

（体育の見学、頻繁に保健室で過ごす、成績の明らかな低下、以前できていた作業ができなくなった）

記載年月日 2016年____月____日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：_____

基準【別紙】を満たす患者の受診 (1. なし 2. あり)



男子 () 例	女子 () 例
うち、12歳 () 例	うち、12歳 () 例
13歳 () 例	13歳 () 例
14歳 () 例	14歳 () 例
15歳 () 例	15歳 () 例
16歳 () 例	16歳 () 例
17歳 () 例	17歳 () 例
18歳 () 例	18歳 () 例

記入上の注意事項

1. 年齢は、過去6ヵ月間(2015年7月~12月)の受診時の年齢で
ご回答ください。
2. 該当する患者がない場合も「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご協力下さ
いますようお願い申し上げます。

2016年2月29日(月)までにご返送いただければ幸いです。

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
（症例フォローアップ調査）

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	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	福島県立医科大学神経内科学・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	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

調査の概要

子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）接種後に、広範な慢性の疼痛や運動障害を中心とした多様な症状を呈すると報告されているが、個々の事例の発症機転や臨床経過、治療手段については様々であり、全体像の把握は必ずしも進んでいない状況にある。

本症例フォローアップ調査は、厚生労働省の新興・再興感染症および予防接種政策推進研究事業における指定研究班「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）の一環として、ワクチン安全性の評価に位置づけられて実施するものである。

HPV ワクチンについては、2013年6月14日以降、定期接種の積極的な勧奨が差し控えられている一方で、厚生労働省は「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」を指定し、診療体制の充実を図ってきた。本調査では、当該の協力医療機関等の受診者を対象に、本人もしくはその保護者による症状記載データをもとに、多様な症状についての実態把握と経時変化の追跡を試みる（1次調査）。診療データに基づき、既往症等の背景因子と臨床経過ならびに治療（入院内外、薬物療法、医療処置）などを分析し、症状の変動や慢性化の要因について検討を行う。さらに臨床経過の長期化が予想される症例、または集学的治療や自然経過により改善を認めた例などがあれば、本人同意の下に、専門家集団による個別の詳細な検討・評価を行う。

A. 研究目的

子宮頸がん予防ワクチン（HPV ワクチン）については、2009年に国内における販売開始となり、2010年11月には予算事業によるワクチン接種が開始され、2013年4月1日より施行された改正予防接種法に基づき、12～16歳女子を対象とする定期接種に位置づけられたことから、広く接種が行われるようになった。ところが、HPV ワクチン接種後の副反応として、広範な慢性の疼痛や運動障害などの

報告が相次いだ。これを受けて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における検討を経て、同年6月14日、厚生労働省より市町村に向けて勧告がなされ、国民に適切に情報提供できるまでの間、定期接種の積極的な勧奨を差し控えることとなった。

このような状況の中で、わが国における HPV ワクチン接種後の副反応問題を解決することは喫緊の課題となっている。

今般、厚生労働省は指定研究班「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）を設置した。その中で、本研究課題の略称である症例フォローアップ調査は、安全性研究の一環として実施するものである。

これらの症状は、経過が長期にわたること、症状も多様であることから、全体像の把握が非常に困難であり、ある程度回復例も存在しているが回復に到る経過や受けている治療も様々である。症状発現に関連の強い、背景・経過・治療などの因子について詳細に検討することが必要であり、症状については主観的なものが大部分を占めることから、患者本人による訴えなどを聴取することが望ましいと考えられる。

B. 研究方法

1) 研究デザイン：

観察研究（フォローアップ調査）

2) 研究対象施設：下記の①および②

①「協力医療機関等」：各都道府県からの依頼を受け HPV ワクチン接種後の多様な症状に関して集学的な診療を行っている協力医療機関（別紙1）および協力医療機関と同様に積極的に HPV ワクチン接種後の症状を呈する受診者を診療している医療機関

②「研究連携施設」：協力医療機関等と連携して HPV 接種後の症状を呈する受診者を診療している医療機関で本研究の調査に協力する施設

3) 研究対象者（参加者）：本調査の内容を理解し、参加協力に同意できること

予定症例数：200～300 症例

【症状の定義】（組入れ基準）

以下の①—③を満たす症例

①過去に HPV ワクチンの接種歴がある。

②HPV ワクチンの接種以降に、以下のいずれかの症状の1つ以上が発生している（※1）。

（ア） 疼痛（感覚の障害を含む）

（イ） 運動機能障害

（ウ） 自律神経失調様症状

（エ） 認知機能障害

（オ） （ア）—（エ）以外の神経又は運動機能障害

③②の症状のため協力医療機関等を現在受診中の症例（連携の医療機関に受診中で、定期的に協力医療機関を受診しているものも含む）

（※1）症状の具体例

#疼痛（感覚の障害を含む）

痛み：関節痛、筋肉痛、腰痛、頭痛、腹痛、全身の痛みなど

しびれ感：四肢、顔面、体幹など

その他：アロディニア、原因不明の感覚脱失など

#運動機能障害

麻痺、脱力、けいれん、振戦、ジストニア、ジスキネジアなど

#自律神経失調様症状

めまい、倦怠感、失神、冷汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐など

#認知機能障害

記銘力低下、学習能力の低下、集中困難など

（除外基準）

組入基準②の症状が、外傷（HPV ワクチン接種に起因するものを除く）、薬物中毒、器質的疾患（悪性腫瘍等）による事が明らかな場合

4) 実施手順：

1 次調査：自記式の質問紙による調査の実施

ステップ1) 研究対象施設に各施設内の倫理委員会で調査研究実施の承認を得る手続きを依頼する。

ステップ2) 倫理委員会にて承認の得られた研究施設に、研究対象者（参加者）の登録を依頼する。

ステップ3) 研究対象施設宛に、調査票一式（同意説明文書類、初回登録用質問票および回答票、2回目以降用質問票および回答票、協力支援金支払申請用紙）を送付する。

ステップ4) 研究対象施設の担当者においては、参加者（研究対象者（参加者））の名簿（個人識別番号 ID 付き）および連番（各研究対象施設にて付与）を対応付けた表（リスト A）にて個別の調査の進捗状況を管理するとともに、同意書についても、施錠されて外部に触れることの無い場所での厳重な保管・管理とする（倫理指針：個人情報取

扱い規定)。

ステップ5) 個別の研究対象者(参加者)への質問紙の配布(調査実施)と回答票の回収を依頼する。回収した回答票は、事務局のデータセンター(大阪大学内に設置)のデータベースへREDCap^{※2)}を利用してオンライン入力(匿名化)の後、1ヵ月分をまとめて郵送またはPDFファイルにしてメール添付にて協力支援金支払担当へ送付していただくよう依頼する。

(※2) REDCap; Research Electronic Data Capture (医学研究データ集積管理システム)を利用し、症例フォローアップ調査専用に症例登録、回答票の入力をオンライン化したクラウドデータベースを用いる。個票データの自動作成、集計、進捗管理等の即時処理が可能であり、データはすべて匿名化情報となる。

ステップ6) 各研究対象施設における個別の調査の進捗状況を反映させた対応表(リストA)から個人情報を削除したもの(リストB)を定期的に(約半年ごとに)事務局へ送付を依頼する。

ステップ7) (個別の調査手順)

<登録および回答票提出の手順>

- ① 研究対象者(参加者)への説明・資料提供: 研究施設は、研究対象者(参加者)に「説明文書」、「同意書」、「初回登録用質問票」、「2回目以降用質問票」、「初回登録用回答票」、「2回目以降用回答票(入院あり)／(入院なし)」、「調査協力支援金申請書」を手渡し、「説明文書」を用いて説明する。
- ② 同意書の取得: 研究対象施設は、研究への参加協力を同意した本人あるいは代諾者(本人が未成年の場合)の署名入りの「同意書」を取得、保管する。また、保護者から書面で同意を取得した未成年の研究対象者(参加者)本人に対しても、口頭で説明を行った上で、代諾者の同意を取得した書面を用いて、書面でアセントを取得する。なお、研究への参加に同意しなかった患者については、各施設における把握のために、不同意者リストを作成し、再度協力要請をしないよう配慮する。

- ③ 初回登録用回答票の回収: 初回登録用回答票のみデータベースへの入力を事務局にて行う。
- ④ 研究対象者(参加者)に対し、研究班事務局より付与された機関識別番号(4桁)に続けて3桁の連番を付与する。個人情報(氏名、生年月日、電話番号、メールアドレス)と連番の対応表(リストA)は各研究対象施設にて、情報の漏洩に十分配慮の上、施錠された場所にて保管するものとする。また、リストAから個人情報を削除したもの(リストB)を研究班事務局へ提出し、これを定期的に更新する。
- ⑤ 調査協力支援金の申請: 「調査協力支援金申請書」に必要事項を記入し、事務局(調査協力支援金支払い窓口)への送付を依頼する。事務局(調査協力支援金支払い窓口)は、個別の回答票が送られてきたことを確認の上、研究対象者(参加者)の指定する口座へ振込み手続きを行う。
- ⑥ 2回目以降用回答票の回収: 継続調査用の回答票には治療形態に応じて、「入院あり」と「入院なし」の2種類があるので、適宜、選択した上で、研究対象者(参加者)に手渡すように依頼する。

詳細検討調査: 1次調査の中間解析結果から示唆される症状の軽快状況等を踏まえて、詳細検討調査対象者を選択し、改めて同意を確認した上で実施する。1次調査の対象者から約20例程度を目安に、詳細検討調査対象症例を抽出する。抽出条件は、入院歴があることや臨床経過が長期にわたる症例、著しい改善を認めた症例などとする。

詳細検討調査の対象として選択された研究参加者からは、詳細検討調査開始前に改めて、詳細検討調査への同意(詳細検討調査確認書)を確認した上で、協力医療機関から、診療録等の問診記録、診察所見、検査所見、各種治療の記録に関する診療情報を収集する。

5) データ管理

(ア) データセンターの設置

① データセンターを大阪大学大学院医学系研究科環境医学教室内に設置する。

② 個人情報等の取扱い

解析に使用する個票データはすべて連結可能匿名化情報に該当する。尚、匿名化に際して作成された対応表は、研究連携施設内にて保管され、外部から参照したり、外部へ持ち出したりすることはない。

③ 個別の回答票のデータ収集には、REDCapシステムを用いる。登録者のパソコンから常時入力可能であり、登録される個票データのすべては匿名化情報となる。

④ 協力支援金の支払い手続きには個人情報の取扱いが必要であるので、当該業務のみ事務局と完全に分離し、個票データの収集・管理を行うシステムに触れることが無いように特段配慮する。また業務上、必要な個人情報は施錠可能な保管場所にて厳重な管理の下に置くこととする。

(イ) データの保管期間

研究参加者名簿については、研究終了後速やかに廃棄する。ただし、研究費監査のために、経理担当において監査終了（概ね研究終了後2年）まで保管する。個票データ（匿名加工済み）については、研究終了後5年間後廃棄する。

6) 解析および統計学的考察

① アンケート調査の項目に対して集計を行い、記述疫学による考察を行う。

② 記述疫学的指標の算出のみとし、検定等は実施しない。

7) 倫理面の配慮

① ヘルシンキ宣言に則り、倫理委員会における承認を得て行うものとする。インフォームド・コンセントおよびインフォームドアセントを得た上で、実施する。尚、説明は文書および口頭にて行い、文書による同意を得る。。

② 倫理審査の状況

大阪大学大学医学部附属病院における倫理委員会の承認を得た（承認番号：15307、承認日：2015年10月30日）。さらに各協力医療機関等の研究連携施設における倫理委員会での承認は随時得られている。

C. 研究結果

本調査研究は、2015年10月に研究班事務局のある大阪大学における倫理審査で承認が得られ、同年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。

その後、各研究連携施設の参加を呼びかけ、各施設における倫理委員会での審議を依頼してきた。平成28年3月末時点で、全国の11医療機関における倫理委員会承認が得られており、症例登録数は3例となっている。

厚労省のホームページでは、全国の各都道府県からの要請を受けて設置された指定協力医療機関の一覧が掲載されており、随時更新されている（別紙1）。

D. 考察

今後は各研究連携施設での倫理委員会承認と症例フォローアップ体制の整備を進めるべく、積極的に倫理委員会での承認申請をサポートしていきたいと考える。

さらに詳細検討調査の準備を進め、本人による症状記述以外に、診療データに基づく客観的指標を用いて、予後に関連する因子の同定を急ぎたい。

HPVワクチンの安全性を高めるためには、症状改善例における診断の確定、ならびに症状発現のリスク要因を分析することが重要である。

E. 結論

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（症例フォローアップ調査）の計画を作成し、実施中である。

F. 健康危険情報（分担は記入不要）

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

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(平成28年3月8日現在)

- ・一覧に記載した連絡先は、当該医療機関に受診する際の問合せ先です。
- ・子宮頸がん予防ワクチンの接種に関する一般的なご相談は、「HPVワクチン相談窓口」にお問い合わせください。 電話番号 03-5524-8137

都道府県名	設定医療機関名	窓口診療科	連絡先
北海道	札幌医科大学附属病院	リハビリテーション科	医療連携・総合相談センター TEL:011-811-2111(内線3132) FAX:011-821-2233
	北海道大学病院	HPVワクチン副反応支援センター	TEL:011-706-6037 FAX:011-706-7827
青森県	八戸市立市民病院	小児科:中学生 神経内科:高校生以上	TEL:0178-72-5111 FAX:0178-72-5115
	弘前大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:0172-33-5111(内線6461) FAX:0172-39-5189
岩手県	岩手医科大学附属病院	産婦人科	TEL:019-851-5111 FAX:019-622-1900
宮城県	東北大学病院	婦人科	地域医療連携センター TEL:022-717-7131 FAX:022-717-7132
秋田県	秋田大学医学部附属病院	産科婦人科	TEL:018-834-1111(代表) FAX:018-834-8619
山形県	山形大学病院	リハビリテーション科	TEL:023-682-1111 FAX:023-682-0138
福島県	福島県立医科大学附属病院	整形外科	TEL:024-547-1111
茨城県	茨城大学医学部附属病院	産科婦人科・ペインクリニック	TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	水戸赤十字病院	神経内科	TEL:029-221-5177 FAX:029-227-0819
栃木県	自治医科大学附属病院	産科婦人科	TEL:0285-44-2111(代表) FAX:0285-40-6016
	福原医科大学病院	産科婦人科	TEL:0282-86-1111 FAX:0282-86-4775
群馬県	群馬大学医学部附属病院	麻酔科麻酔科	TEL:027-220-7111(代表) FAX:027-220-8473
埼玉県	自治医科大学さいたま医療センター	産婦人科	患者受付 TEL:048-647-4898 FAX:048-648-5180 医療機関受付 TEL:048-648-5187 FAX:048-643-8113
	埼玉医科大学病院	総合診療内科	TEL:049-276-1121(医務部) FAX:049-294-8222
千葉県	千葉大学医学部附属病院	整形外科	TEL:043-222-7171 FAX:043-226-2720
	東京大学医学部附属病院	麻酔科・痛みセンター ペインクリニック	TEL:03(5500)9101 FAX:03(5500)9102 TEL:03(5433)1111(代表)(内線3825) FAX:03(5400)1367 TEL:03(5802)1576(風通) 03(5802)1941(直通) FAX:03(0)33946 03(5802)3945
東京都	順天堂大学医学部附属順天堂医院	麻酔科・ペインクリニック	TEL:03(3972)9111(内線 3184) FAX:03(3972)0018
	日本大学医学部附属板橋病院	痛みセンター(麻酔科)	TEL:044-977-8111(代表) FAX:044-977-9486
神奈川県	聖マリアンナ医科大学病院	産婦人科	TEL:045-949-7150(初診受付) FAX:045-949-7137
	昭和大学横浜市北病院	産婦人科	TEL:045-971-1151(代表) FAX:045-973-1019
	昭和大学が丘病院	小児科	TEL:045-787-2800 FAX:045-787-2931
	横浜国立大学附属病院	麻酔科・ペインクリニック・緩和ケア外来	TEL:042-778-8111(代表) FAX:042-778-9371
	北里大学病院	精神神経科	地域連携室 TEL:042-748-7605 FAX:042-748-7872
	東海大学医学部付属病院	麻酔科ペインクリニック外来	TEL:0463-93-1121(代) FAX:0463-94-9058
新潟県	新潟大学医学部総合病院	産科婦人科	地域保健医療推進部 紹介予約担当 TEL:025-227-0374 FAX:025-227-0984
富山県	富山大学附属病院	医療福祉サポートセンター	TEL:076-434-7798 FAX:076-434-5117
石川県	金沢大学附属病院	小児科	TEL:076-265-2000(内線7481) FAX:076-234-4332
	金沢医科大学病院	麻酔科	TEL:076-286-3511 FAX:076-286-2372
福井県	石川県立中央病院	麻酔科	TEL:076-237-8211 FAX:076-238-5388
	福井大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:0778-61-8392 FAX:0778-61-8117
山梨県	山梨大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:055-273-9871 FAX:055-273-9879
長野県	信州大学医学部附属病院	神経内科	TEL:0263-37-2755 FAX:0263-37-2854
	佐々木総合病院	神経内科(高校生以上の方に限る)	TEL:0267-82-3131 FAX:0267-82-9639
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	生体支援センター	TEL:058-230-8000 FAX:058-230-8020
静岡県	高大産科大学医学部附属病院	産科・婦人科	TEL:054-948-3111 FAX:055-948-5058
	名古屋大学医学部附属病院	産科・婦人科	TEL:053-435-2682 FAX:053-435-2178
	名古屋大学病院	手の外科	TEL:052-744-2838(医事課) FAX:052-744-2680
	慶知産科大学病院	痛みセンター	TEL:0561-62-3311 FAX:0561-63-3208
	医療法人社団三島西産科	小児科	TEL:052-381-0878 FAX:052-381-0727
	日本郵政株式会社名古屋通信病院	産婦人科	TEL:052-832-7152 FAX:052-932-7182
愛知県	愛知厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院	神経内科	TEL:0565-43-5000 FAX:0565-43-5100
	トヨタ記念病院	腎・泌尿器内科	TEL:0565-28-0100 FAX:0565-24-7170
	一宮市立市民病院	神経内科	TEL:0586-71-1911 FAX:0586-71-8540
	春日井市民病院	小児科	TEL:0568-57-0057 FAX:0568-57-0259
	小牧市民病院	産婦人科	TEL:0568-76-4131 FAX:0568-76-4145
	公立西尾総合病院	神経内科	TEL:0562-33-5500 FAX:0562-33-5900
三重県	新城市民病院	産婦人科	TEL:0536-22-2171 FAX:0536-22-2850
	豊川市民病院	小児科	TEL:0533-86-1111 FAX:0533-84-1327
	三重大学医学部附属病院	産科婦人科	TEL:089-232-1111 FAX:089-231-5202
	滋賀医科大学医学部附属病院	患者支援センター	TEL:077-548-2515 FAX:077-548-2782
	京都府立医科大学附属病院	産婦人科	TEL:075-251-5355 FAX:075-251-5356
	大阪府	大阪大学医学部附属病院	小児科(15歳以下)、婦人科(16歳以上)
兵庫県	神戸大学医学部附属病院	麻酔科・精神科神経科	TEL:078-382-5111 FAX:078-382-5265(地域医療推進室・予約専用)
	兵庫県立尼崎総合医療センター	神経内科	TEL:06-6480-7720(地域医療連携センター) FAX:06-6480-7722(地域医療連携センター)
奈良県	奈良県立医科大学附属病院	産婦人科	TEL:0744-22-3031 FAX:0744-22-4121
	和歌山県立医科大学附属病院	産科婦人科	TEL:073-441-0807 FAX:073-441-0515
和歌山県	日本赤十字社和歌山医療センター	第一産婦人科	TEL:073-422-4171(医事課一課・内線1111) FAX:073-426-1168
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院	女性診療科	TEL:0859-33-1111 FAX:0859-38-7029
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院	小児科	TEL:0853-20-2068 FAX:0853-20-2063
岡山県	岡山大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:086-235-7205(地域医療連携室) FAX:086-235-8761
広島県	川崎医科大学附属病院	産婦人科	TEL:086-482-1111(内線23630) FAX:086-464-1048
	広島大学病院	産婦人科・小児科	患者支援センター(地域連携室) TEL:082-257-5064 FAX:082-257-5489
山口県	山口大学医学部附属病院	整形外科	TEL:0838-22-2187 FAX:0838-22-2474
徳島県	徳島大学病院	産婦人科、整形外科、神経内科	TEL:088-631-3111 FAX:088-639-7009
香川県	香川県立中央病院	婦人科	地域医療連携課 TEL:087-802-1144 FAX:087-802-1160
	高松赤十字病院	小児科	TEL:087-831-7101(代表) FAX:087-834-7809(代表)
愛媛県	香川大学医学部附属病院	麻酔科・ペインクリニック科	地域連携室 TEL:087-891-2417 FAX:087-891-2412
	愛媛大学医学部附属病院	麻酔科麻酔科(痛みセンター)	TEL:089-960-6322(総合診療サポートセンター) TEL:089-960-6322(総合診療サポートセンター)
高知県	高知大学医学部附属病院	通常の診療受付窓口 グローバル感染症センター	TEL:088-880-2440 FAX:088-880-2449 TEL:092-641-1151
福岡県	九州大学病院	総合診療科	TEL:092-682-7000
	地方独立行政法人 福岡市立病院機構 福岡市立こども病院	小児科	TEL:0948-22-3800(内2208)
佐賀県	久留米大学病院	婦人科	TEL:0942-35-3311(婦人科外来)
	佐賀大学医学部附属病院	産科婦人科	TEL:0952-31-6511(代表) FAX:0952-34-2011
長崎県	長崎大学病院	産婦人科	TEL:095-819-7200 FAX:095-819-7215
熊本県	熊本大学医学部附属病院	婦人科	TEL:096-373-5670 FAX:096-373-5670
大分県	大分大学医学部附属病院	小児科	TEL:097-586-5430, 097-586-5431 FAX:097-586-5439
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	産婦人科	総合予約室 TEL:0985-95-1225 FAX:0985-95-9186
鹿児島県	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	神経内科	予約専用受付 TEL:099-275-5168 FAX:099-275-6879
沖縄県	琉球大学医学部附属病院	麻酔科(ペインクリニック)	TEL:098-895-3331(内線3420) FAX:098-895-1482

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）

分担研究報告書

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
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
(子宮頸がん検診と子宮頸がんワクチン接種歴の記録照合に基づく)

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

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

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

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）接種と子宮頸部前癌病変との関連を子宮頸がん検診内症例対照研究の手法を用いて検討する。HPV ワクチン接種開始後、平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間に 20～24 歳の子宮頸がん検診受診者（平成 1 年から平成 9 年生まれ）の細胞診の結果をもとに、異常ありを「症例」、生年と市町村をマッチした者を「対照」とし、HPV ワクチン接種記録と照合して接種歴を調べ、ワクチンの有効性を評価する。さらに細胞診で異常のあった者について精密検査結果に基づいた症例定義でも同様にワクチンの有効性を評価する。

ここで、同ワクチンの有効性を評価することを当研究の目的とした。

A. 研究目的

わが国では、2 価ワクチンであるサーバリックスが 2009 年 12 月から、4 価ワクチンであるガーダシルが 2011 年 8 月から発売された。2010 年 11 月から子宮頸がん等ワクチン接種緊急対策推進事業が開始され、2013 年 4 月には定期予防接種となったが、持続的な疼痛がワクチン接種後にみられたという事例の報告を受けて、同 6 月には積極的な接種勧奨が一時的に差し控えられることとなった。今後の同ワクチンの在り方を検討するためには、安全性と有効性の両面を正しく評価することが重要である。そ

B. 研究方法

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 ワクチン接種記録の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）。転入の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、それぞれワクチン接種によるオッズ比(OR)を算出する。ワクチン有効率は $(1 - OR) \times 100 (\%)$ で算出する。細胞診で異常のあった症例について翌年以降、精密検査の結果を情報に追加し、症例 2（精密検査で異常あり）・対照 2（細胞診で異常なし）と定義し直し、ワクチン接種によるオッズ比(OR)、ワクチン有効率を算出する。

（倫理面への配慮）

当研究は、既に大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会の承認を得ている。当研究では匿名化されたデータのみを扱うが、それらデータの使用に関しては、対がん協会（各支部を含む）・各自治体・検診実施施設等で、ホームページやポスターを利用して研究案内を行い、被験者が拒否する機会を持てるように配慮している。

C. 研究結果

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。

D. 考察

有効性を評価する当研究は過去（平成 25 年度・平成 26 年度・平成 27 年度）および今後（平成 28 年度・平成 29 年度）の子宮頸がん検診の結果を活用する。平成 25 年度・平成 26 年度・平成 27 年度の検診結果は、自治体でのワクチン接種歴照合等の準備が整えばすぐにでも得られる。

該当する年代の女性が、ワクチン接種後、接種した自治体からの転出入割合（10%前後）や、子宮頸がん検診の受診割合（約 10%）、細胞診や精密検査での異常の出現割合、HPV ワクチンの接種割合を勘案した場合の必要数は、子宮頸がん検診受診者で 14000 人と見積もっている。すでに佐賀市・福井市・金沢市・岡山市から基本的な了解を得ているが、これら自治体での該当年齢の該年度の受診者数は必要数の約半数であり、今後も協力いただける自治体を増やしていく予定である。平成 28 年度中には解析に必要な数が得られる自治体を確保できると考える。

E. 結論

当研究は、HPV ワクチン接種と子宮頸部前癌病変との関連を子宮頸がん検診内症例対照研究の手法を用いて検討するものであり、各対象者の HPV ワクチン接種記録と照合して、ワクチンの有効性を評価する。平成 27 年度は、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た。

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

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）
分担研究報告書

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

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学医学系研究科環境医学・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

要旨

National HPV Vaccination Program Register and Victorian Cervical Cytology Registry（メルボルン）および、National Centre for Immunization Research & Surveillance（シドニー）を訪問し、オーストラリアにおける 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について視察し情報交換した。

A. 目的

欧米諸国では、予防接種登録データベースや有害事象報告データベースの他、種々の保健医療データベースが存在し、それらを個人レベルで突合することによってワクチンの安全性と有効性の両面を評価する仕組みが整備されており、ワクチン政策に活用されている。一方、我が国では、ワクチン接種歴の記録媒体として母子健康手帳が広く活用されているが、接種歴を生涯に渡って系統的に把握できるシステムはない。また、有害事象報告システムに相当するものとして副反応報告制度が存在するものの、蓄積されたデータを十分に活用しているとは言い難い。そのため、ワクチン政策に懸念が生じるたびに、新規の疫学研究を立ち上げる必要があり、問題解決への対応が遅れがちである。今後、わが国のワクチン政

策を推進していくためには、海外の状況も参考にしつつ、各種制度を見直し整備することが不可欠と考えられる。

そこで、欧州や米国に比べて、比較的、近年になってワクチン政策のための制度が整備されたオーストラリアの状況について情報交換し、わが国のワクチン政策上の課題を検討することを目的に視察を行った。

B. 視察日程

2015年11月16日（月）に日本を発ち、シンガポール経由で翌17日（火）にメルボルンに到着、同日 National HPV Vaccination Program Register (NHPVPR) and Victorian Cervical Cytology Registry (VCCR)を訪問し、同施設の Brotherton 博士および、オーストラリアヴィクトリア州の Surveillance of Adverse

Events Following Vaccination In the Community (SAEFVIC、2007 年開始) の Buttery 博士、Crawford 博士らと会談した。翌 18 日 (水) にシドニーに移動し、National Centre for Immunization Research & Surveillance (NCIRS)にて、Macartney 博士らと会談した後、19 日にオーストラリアを出国した。

(倫理面への配慮)

視察及び情報交換であるので、特になし。

C. 視察報告

1. National HPV Vaccination Program Register (NHPVPR) and Victorian Cervical Cytology Registry (VCCR)

オーストラリアでは、HPV ワクチンは、2007 年より 12~13 歳の女子に NPI (National Immunization Program、わが国における定期接種に相当) として開始され、2007~2009 年には 12~26 歳にキャッチアップが実施された。2013 年より、12~13 歳の男子への接種が開始され、2013~2014 年に 14~15 歳へのキャッチアップが実施された。

HPV ワクチンに特化したワクチン接種登録プログラムである NHPVPR は、2008 年に開始された。現時点では小児期のワクチン接種登録 (7 歳まで) とはリンクしていないが、将来的には、小児期の接種登録の他、思春期や成人期のワクチン接種登録とリンクし、生涯にわたるワクチン接種を登録できる仕組みにするのが目標というこ

とである。NHPVPR の事業内容は以下のとおりである。

(1) 接種歴の登録を電子データベース化：接種の情報は、学校での集団接種では州からの報告、市中での個別接種では接種医師からの報告をもとに登録される。接種登録拒否の申し出があれば登録されない。登録内容は、被接種者の氏名、生年月日、住所、学校、医療保険番号、保護者の氏名、ワクチン接種回数、接種者情報である。

(2) 接種対象者への通知および、非接種者へのリマインド

(3) 接種率の算出：年齢別、接種回数別の接種率を算出

(4) 有効性評価：Cervical screening registry や cancer registry のデータと NHPVPR のデータを、氏名、住所、生年月日、学校名、医療保険番号を用いて照合し、HPV ワクチンの有効性を評価している。リンケージは、専門のユニットで実施し、解析用のデータは個人識別できない状態で使用している。データリンケージに関し個別の同意はとっていない。

また、VCCR のデータにおいては、HPV ワクチン接種事業により、接種した年代の CIN2 以上の出現が減少したことが確認されている。

(5) 現行の接種回数や将来の追加接種、新規ワクチン導入について評価・検討。

2. National center for immunity and research surveillance: NCIRS

ワクチン接種により、ワクチンによって予防可能な疾患（VPD）が減ると、ワクチンの安全性に注目が集まるようになる。オーストラリアでは種々の有害事象の経験（DTP 接種後の上腕の重篤な腫脹発赤、HPV ワクチン集団接種時のヒステリー、ロタウィルスワクチンによる腸重積、インフルエンザワクチンによる熱性痙攣など）を経て、以下に記すような有害事象に対応するためのサーベイランスの仕組みが改善されてきた。有害事象への対応は、まずタイムリーに有害事象の発生を把握する仕組みが必要であり、接種開始前にどれくらいの副反応や有害事象が起こりうるかの見通しを立てて備えておくことが重要である。また、メディアとの関係も重要であり、以前は否定的な報告が多かったメディアも、今は肯定的な報告のほうが上回るようになったという。

(1) Adverse events following immunization (AEFI) surveillance system

AEFI（因果関係の有無にかかわらず、ワクチン接種後に報告される有害事象） surveillance system は Passive surveillance としてオーストラリア全土で、TGA（Therapeutic Goods Administration）の一環として実施されている。ワクチン接種者、保護者、製薬会社などから報告される。TGA のデータは DAEN（database of adverse event notification）として集計値

を公開 www.tga.gov.au しているほか、NCIRS AEFI reports in Communicable Diseases Intelligence, online として、年齢別報告割合（報告数/接種数）などの解析結果も公開している。集計は 3 か月ごとに実施されている。DAEN のデータベースが掲載されているホームページでは、キーワード検索で接種回数別や症状別に有害事象の報告状況について瞬時にわかるようになっており、有害事象報告があった際に、すぐにこれまでの報告データを確認したうえで対応できるようになっている。有害事象への対応のポイントは、1 人 1 人ずつ迅速かつ丁寧に、疫学データを元に自信をもって対応することであり、ワクチン接種登録とのリンクが重要である。Passive surveillance であることの利点は、大規模、安価、シグナルの検出、仮説を立てる、その後の調査のきっかけとなるという点である。Passive surveillance であることの欠点は、情報バイアス（過少報告、誇張された報告、データの一貫性がない）、AEFI の発症率は計測できない、因果関係は不明という点である。

(2) Active surveillance for AEFI of special interest

AEFI のサーベイランス（passive）を強化するとともに、メールを利用した active surveillance や School-based HPV surveillance を開始した他、Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance

(PAEDS: www.paeds.edu.au)、GP software data extraction tools/ analyses などのデータベースを構築した。どれも単独では完璧ではないので、数種類のデータベースを組み合わせてより精度の高い有害事象の把握を目指している。

Aus Vax safety surveillance: National active surveillance は、2010年のインフルエンザワクチン接種後の小児の熱性痙攣など有害事象報告により一時的にワクチン接種勧奨が差し控えられ、ワクチンへの安全性の信用が揺らいだのを機に、2014/15 インフルエンザシーズンより5歳未満の小児に対し開始された。4つの州の Hospital clinics, general practice sites, Aboriginal Medical Services, community clinics において実施されており、インフルエンザワクチンを接種した全対象について、接種後3日目に保護者に対しメールを自動送信し、副反応の発現を聴取する。自動メールなので、追跡期間や間隔も設定可能なシステムである。副反応ありと回答したものについて詳細に聞きとり調査が実施される。報告数は毎週報告され、入院を必要としたものや死亡例の報告があった場合は警告が出される。タイムリーに副反応の発生状況を知ること、報告数や症状の程度が許容範囲かを判断できることが利点である。

有害事象サーベイランスを用いた安全性評価の例として、ロタウィルスワクチンと腸重積の事例がある。予防接種事業以外の3つの下記既存のデータベースを利用し

て実施された。

1. Australian Pediatric Surveillance Unit (APSU): 全土をカバー、小児科医が報告、
2. Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance (PAEDS): 5つの小児医療機関において診療録データベースをもとに専任ナースが報告 (active surveillance)、
3. Hospitalization data: 入院記録をもとに腸重積を抽出 (ブライトン分類に当てはまる例は60%程度であり診療記録から有害事象を拾い上げるのは大変な作業)。

上記の3つのデータベースとワクチン接種登録の照合を行い、腸重積の発症率の比較、症例対照研究、self-controlled case series (SCCS) を実施し、ワクチン種による重症腸炎防御と腸重積の寄与を比べてリスクとベネフィットを評価した。

また、有効性評価についても、様々な既存データベースを用いたワクチン有効性評価が試みられている。例えば、ワクチン有効性評価を目的として集められたものではないが、生まれてから死亡するまでに登録されるデータで利用可能なものとして、妊婦データ、出生届け、死亡届、入院記録、受診記録などがあり、これらをワクチン接種記録と住所、氏名、性別、生年月日、医療保険番号でリンクすることでワクチン有効性の評価が可能である。社会保障番号などの個人ID (わが国のマイナンバーに相当) を用いたリンクではないため、医療保険番号が変わる (親の離婚など) と正確に

リンクできない事もあるが、大規模データが得られる。将来的には個人 ID でリンクできるような仕組みを目指している。

例えば、侵襲性肺炎球菌感染症に対する肺炎球菌ワクチンの有効性評価の事例では、既存の 6 つの情報を外部機関がリンクし、データアクセス権のある研究者がログインして使用して解析を実施した。

D. 考察

オーストラリアでは、HPV ワクチンに特化した接種登録が実施されており、ビクトリア州では子宮頸がん検診細胞診との照合による有効性評価が行われている。さらに、将来の追加接種の必要性の検討や、新規ワクチンの導入の検討の他、がん検診の受診対象年齢の見直しや検診方法の検討など、ワクチン接種事業と子宮頸がん検診事業の両方について長期的視点をもった評価をしながら、HPV ワクチンによる子宮頸がん対策が実施されていた。

有害事象については、オーストラリア全土で行われているサーベイランスの情報がホームページ上に集計値や接種回数あたりの発生数として 3 か月ごとに公表されているほか、キーワード検索で接種回数別や症状別に瞬時にわかるようになっている。これにより、有害事象報告があった際に、すぐに疫学データを確認したうえで、自信をもって報告者の症状への不安や心配に迅速に対応することで、ワクチン政策への不信が過度に広がることのないような対策がな

されている。

オーストラリアも、種々の有害事象の報告によりワクチンへの信頼が揺らいだ時期があったが、その都度、制度の改善がなされ、常により良いものを目指していることが伺えた。日本においても、予防接種登録の整備や、副反応報告制度のデータ活用を進めることが急務である。そのうえで既存の入院データベースやがん登録データベースなどと、個人 ID による照合ができる枠組みを整備していく必要がある。

E. 結論

オーストラリアにおける 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について視察し情報交換を行った。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					