

別紙3

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
- 研究分担者 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・准教授）
- 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）
- 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）
- 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）
- 研究協力者 楠 進（近畿大学医学部神経内科・教授）
- 桑原 聡（千葉大学大学院医学系研究科神経内科・教授）
- 玉腰 暁子（北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野・教授）
- 若井 建志（名古屋大学大学院医学系研究科予防医学教室・教授）
- 打出 喜義（浅ノ川総合病院部長産婦人科・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有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。このうち、③（有効性に関する症例対照研究）については、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費・革新的がん医療実用化研究事業「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため」の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）において実施することとなった。

A. 研究目的

HPV ワクチンについては、2010 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有する患者が報告されたことから、2013 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有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

調査手法は、厚生労働省研究班考案の「難病の全国疫学調査マニュアル」の手順を一部変更し適用した。調査対象期間は 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 ヶ月間）である。症例基準は、下記①～④すべてを満たす者とした。①12～18 歳（調査対象期間受診時点の満年齢）、②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

能の障害が少なくとも 1 つ以上ある、③上記②の症状が 3 ヶ月以上持続している、④上記②及び③のため就学・就労に影響がある。

一次調査の対象は、全国の病院の診療科（対象：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）および厚生労働省指定の「HPV 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」83 施設の窓口診療科（88 診療科、2016 年 1 月現在）から、病床規模や病院特性に応じて全数（100%）または半数（50%）を抽出した。「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と回答した診療科に二次調査を依頼し、個人票で臨床疫学特性（含：HPV ワクチン接種歴）の情報を得た。個人票の内容（記載の傷病名で主治医が症状をおおよそ説明できるか否か、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名）から、報告症例の症状が「HPV ワクチン接種後に生じた」とされる症状と同様の多様な症状」に相当するか否かを判断した。一次調査と二次調査の情報をあわせて、「多様な症状があり、HPV ワクチン接種歴のない患者数および有訴率」を推計した。

2. 症例フォローアップ調査

HPV ワクチン接種歴があり、HPV ワクチン接種以降に以下のいずれかの症状をひとつ以上有し（疼痛(感覚の障害を含む)／運動機能障害／自律神経失調様症状／認知機能障害）、その症状のために協力医療機関等を現在受診中の患者を対象に、毎月 1 回の頻度で、症状や臨床経過に関する質問紙票に

による調査を実施し、患者本人による症状評価を調べるとともにその推移を観察する。

3. 有効性に関する症例対照研究

有効性を評価するために、子宮頸がんワクチン（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2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、HPV ワクチン接種と子宮頸部前癌病変との関連を検討する計画を立てた。

（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

2016年1月に調査を開始した。一次調査の回答率は60.3%（11,037/18,302 診療科）であり、508 診療科が「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と回答した。二次調査の回答率は63.8%（324/508 診療科）であった。12～18歳における「HPV ワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の多様な症状」の有訴率は、男子では人口10万人あたり20.2、女子では人口10万人あたり40.3、HPV ワクチン接種歴のない女子で人口10万人あたり20.4と推計された。すなわち、HPV ワクチン接種歴のない青少年においても、「多様な症状」を有する者が一定数存在した。

2. 症例フォローアップ研究

平成29年3月末時点で、25都道府県の29の医療機関における倫理委員会承認が得られており、このうちの16施設で56例の対象者（患者本人）の同意に基づくアンケート調査が進行中である。これまでの同意撤回例は3例、各施設ごとに追跡期間は異なるが、初回登録用および2回目以降（継続）用を合わせて平均5.8回（最大12回）の回答票を回収した。

最も訴えが多かった症状は、頭痛であり、次いで関節やその他の部位の痛み、めまい・ふらつき、および疲れやすいといった症状であった。また症状の数が10以上である例が全体の30%程度であった。全体の約半数となる29例が、ワクチン接種後の症状によって入院したことがあると回答し、何らかの就学就労への影響があった例は93%を占めた。

3. 有効性に関する症例対照研究

平成 27 年度に引き続き、全国の自治体に交渉を行った。平成 28 年 8 月末時点で 9 市より協力の承諾を得たことで、研究の基盤が確立した。実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のための大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」において実施することとなった。

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)

研究概要



