

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）
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・准教授）
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）
- 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する多様な症状を呈する例が報告されている。しかし、個々の症例の発症機転や臨床経過、さらに通院先の診療科目や治療方針についての系統的な把握は必ずしも進んでいないといえる。

本研究においては、今般の問題に対する厚生労働省指定研究班立ち上げの経緯に鑑み、ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る医療支援体制の下で、現在も治療を継続中の患者を対象に研究への参加協力を依頼し、継時的な症状の移り変わりとその変動要因について分析し、症状回復と支援体制の改善に向けた糸口を探ることを目的とする。

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。

A. 研究目的

本研究は、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）接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関（平成 29 年 3 月末時点、47 都道府県の 85 医療機関）等を受療中の患者を対象に、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。

わが国におけるヒトパピローマウイルスワクチン（以下、HPV ワクチン）接種に係る時間的経緯としては、豪州、EU、そして米国に続いて薬事承認され、平成 21 年 12 月にサーバリックス（グラクソ・スミスクライン社製）、平成 23 年 8 月にガーダシル（MSD 社製）が販売開始された。そして、平成 22 年 11 月から平成 25 年 3 月までは、HPV ワクチン接種緊急対策推進事業（基金）として、平成 25 年 4 月 1 日以降は改正予防接種法に基づく定期接種（12-16 歳女子を対象）として接種が実施されている。

国内販売開始から現時点までの推計被接種者数は約 300 万人を数える。このうち年度ごとの推計被接種者数は、平成 23 年度が最多の約 160 万人となっており、平成 27 年 10 月 1 日現在の推計被接種者数から計算したワクチン接種率は、平成 27 年度の 18-19 歳で約 81%、17-18 歳で約 75% である。

（平成 28 年 12 月 26 日開催第 23 回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資料 4 参考資料）。

接種後の副反応報告は、被接種者数の急増とともに増加したが、その多くは「失神」「意識レベルの低下」、「発熱」、「過敏症」「アナフィラキシー」などであり、比較的早期に軽快が認められた。しかしながら、疼痛や運動障害を中心とする症状の一部には、慢性に経過するものもあった。

また、平成 24 年度（平成 24 年 4 月 1 日から平成 25 年 3 月 31 日までの 1 年間）の全国の中学・高等学校等および特別支援学校を対象に行われたアンケートによる悉皆調査では、ワクチン接種関連症状により一定期間（30 日以上）、何らかの教育活動（授業、体育及び部活など）に支障を生じて

いた生徒の合計は 171 名、このうちの 100 名（59.1%）は学校生活の改善または回復途中にあると回答し、医療機関への受診の有無については「受診なし」が 25 名（14.6%）という結果であった。（平成 25 年 9 月 3 日文部科学省スポーツ・青少年局学校健康教育課事務連絡）

本研究においては、今般の厚生労働省指定研究班立ち上げの経緯に鑑み、HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る医療支援体制の下、現在も症状があり治療を継続中の患者を対象に研究への参加協力を依頼し、継時的な症状の移り変わりとその変動要因について分析し、症状回復と支援体制の改善に向けた糸口を探ることを目的とする。

B. 研究方法

1) デザイン：縦断的観察研究

2) 連携施設：以下、①および②の通り

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）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 ①以外の医療機関：「協力医療機関等」の施設と連携し、HPV ワクチン接種後の症状を呈する患者の診療を現在も行なっており、調査への参加協力が可能である医療機関

3) 対象者：調査の内容を理解し、参加協力を同意できること

< 予定症例数 > : 200 例（最大）

< 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。

② HPV ワクチンの接種以降に、以下の（ア）～（オ）のいずれかの症状（※1）を 1 つ以上有する。

（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

- ③ ②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

記憶力低下、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:

患者本人の協力同意を得て自記式質問紙票によるアンケート調査を実施する。回答結果の収集は、REDCap^{※2)} システムを用いて行い、事務局にデータセンターを設置し、匿名化データベースを構築する。

なお、回答結果については担当医が記入漏れや内容の誤りがないかどうかを確認し、チェック欄への記入と署名を行う。また毎月の診療日ごとに提出を求めるとし、受療期間が1ヶ月以上空いている場合は、該当月数分の回答結果をまとめて回収する。

各研究対象施設においては、対象者の機関内連番とカルテの対応表を作成し、適切に保管し、定期的に事務局のデータセンターと共有する。

(※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。

<アンケート調査の実施手順>

- ① インフォームドコンセント (IC) の手続き: 研究連携施設は、対象者 (患者本人) 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。説明を聞いた上で研究への参加協力に同意を表明した対象者 (患者本人) または代諾者 (本人が16歳未満の場合) より、自署 (サイン) 付きの「同意書」を回収し、所定の方法で各連携施設において保管する。尚、代諾者からインフォームドコンセントを得る場合、対象者 (患者本人) に対しても、口頭で説明を行い、書面によるインフォームドアセントを得る。また、研究への参加に同意しなかった場合、及び同意を撤回する場合は、各連携施設内で保管する対象者リストにその旨を銘記する。「同意書」「同意撤回書」等については各該当 IRB (倫理審査委員会) で承認された書式を用いる。
- ② 初回登録用回答票の回収: 初回登録用回答票の入力は事務局にて行う。その際、「氏名」「住所」等の情報単体で特定の個人を識別することができる部分 (謝金支払い処理等で必要な情報) にマスキングを施し、データセンター内で入力を行う。
- ③ 個人識別用番号 (ID 番号) の付与: 機関識別番号 (4桁) に続けて3桁の連番を事務局にて付与する。単体で特定の個人を識別することができる情報 (氏名、住所、電話番号、メールアドレス等) と個人識別番号 (ID) の対応表 (リスト A) は各連携施設内において、情報漏洩に十分配慮の上、施錠された場所に保管するものとする。事務局のデータセンターにおいては、個人識別番号 (ID) 付きのデータベースを構築

し、定期的にこれを更新する。

- ④ 調査協力支援金(謝礼金)の支払い：「調査協力支援金申請書」に基づいて、事務局(調査協力支援金支払い窓口)より、対象者(患者)本人もしくは保護者名義口座へ振込み手続きを行う。
- ⑤ 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種類が準備されており、該当の回答票への記入を、主治医を通じて対象者(患者本人)に依頼する。回答票の回収は、診療の都度行うこととし、受療期間が1ヶ月以上空いている場合は、該当月数分の回答票をまとめて回収する。

5) データ管理

<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匿名化情報に該当する。尚、単体で特定の個人を識別することができる情報(氏名、住所、電話番号、メールアドレス等)と個人識別番号(ID)の対応表(リストA)は各研究連携施設内にて保管され、外部へ持ち出されることはない。また、事務局のデータセンターにおいては、個人識別番号(ID)付きのデータベースを構築し、定期的にこれを更新する。
- ③ 個別の回答票のデータ収集には、REDCapシステムを使用する。アカウント登録済みのユーザーは、クラウドサーバー上の所定のデータベースにのみ常時アクセスすることができる。各連携施設の担当者(アカウント登録者)は、対象者(患者本人)が記入し、主治医確認(署名)済みの回答票の内容に基づいて入力作業を行い、電子データ化する。入力された個票データは、匿名化情報として扱われる。

<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) 倫理面の配慮

- ① ヘルシンキ宣言に則り、所定の倫理委員会における承認を得て行うものとする。研究参加者本人及び(必要に応じて)代諾者に、インフォームド・コンセント及び(必用に応じて)インフォームドアセント(16歳未満)を得て実施するものとし、同意取得の手続きには口頭及び書面での同意を必要とする。

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(承認番号：15307、承認日：2015年10月30日)が得られている。さらに協力医療機関等の各連携施設においては、毎月の対象者へのアンケート調査、回答票の回収とデータ入力等の手続きに関する倫理審査の承認を得る。

C. 研究結果

現時点(平成29年3月末)までに、25都道府県の29の医療機関で、倫理委員会で本研究への参加協力についての承認が得られた。このうちの16施設において、56例の対象者(患者本人)同意に基づくアンケート調査が進行中である。またこれまでの同意撤回例は3例となった。各施設ごとに追跡期間は異なり、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。

調査項目の概要は以下の通りである。

・初回用：接種ワクチン名および接種日、現在の症状および出現時期、最もつらかった症状、接種後に生じた症状と消失時期、受診歴と診断名(診療科名も可)、入院の有無と時期、ワクチン関連の症状による就学就労への支障の程度、接種前にも就学就労の妨げとなる事柄があったかどうか、家族構成、家族歴、現在の病気の状態(自己評価：1～10)

・2回目以降用：現在の症状および出現時期、ワクチン関連の症状による就学就労への支障の程度、治療方法、入院の有無、入院中の治療、入院によって改善した症状、現在の病気の状態（自己評価：1～10）

初回登録時の回答概要を示す。都道府県別の登録症例数の分布は、山形1、福島1、埼玉1、東京都3、石川1、福井1、大阪11、島根2、岡山7、愛媛2、福岡4、佐賀3、大分2、鹿児島17という内訳であった。登録時年齢は15歳から40歳までで、最も多かった年齢は17歳（32%）であった。現在の症状で最も多くみられるものは、感覚・運動系では頭痛（75%）、次いで関節の痛み（52%）、自律神経系では全身倦怠感（疲れやすい）（80%）、めまい・たちくらみ（73%）であった。最もつらかった症状（1つ）で多かったのは頭痛（25%）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。

2回目以降の回答で目立った症状は、感覚・運動系では頭痛（72%）、自律神経系では全身倦怠感（疲れやすい）（71%）、めまい・たちくらみ（60%）であった。最もつらかった症状（1つ）で多かったのは頭痛（17%）であった。

D. 考察

今後、さらに毎月の追跡調査を続けることにより症状の経過を観察・分析する。

また、協力医療機関をはじめとする各連携施設による意見交換会などを通じて施設間で情報共有を図るとともに、症状の類型化や治療方法について詳細に検討を行う。また、病態改善に向けた治療および介入、医療支援体制の充実のために必要な取組み等についても課題解決に資する成果を目指す。

E. 結論

HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る医療支援体制の下、現在も治療継続中の患者を対象に、症状や通院の状態と、就学・就労への支障の程度などについて、自記式アンケートを用いて縦断的に観察を行った。中間集計の結果、最も訴えが多かったのは、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。

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

