

別紙3

厚生労働行政推進調査事業費（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 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）
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）
宮岡 等（北里大学医学部精神科・教授）
端詰 勝敬（東邦大学大森病院心療内科・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

平成 29 年度は、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）を継続実施した。加えて、全国疫学調査の結果を踏まえて、全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者を報告した者を対象に、HPV ワクチン接種歴にかかわらず「多様な症状」を生じた患者に対する診療方針や診療実態を全国規模で把握する調査（診療実態調査）を実施した。さらに、米国の予防接種政策に直接の影響力を持つ委員会である米国予防接種諮問委員会（US-ACIP：Advisory Committee on Immunization Practice）の会議に参加し米国の予防接種に関する審議に関して視察するとともに、ACIP についての情報収集および意見交換を行った。

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全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者を報告した者を対象に、HPV ワクチン接種歴にかかわらず「多様な症状」を生じた患者に対する診療方針や診療実態を全国規模で把握する調査（診療実態調査）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：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：厚生労働省において各都道府県に設置している、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等を受診中の患者を対象に、平成 27 年 12 月から症例登録を開始し、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継続的に

観察した。

③診療実態調査：全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者を報告した 163 診療科 184 名の医師に対し、平成 29 年 9 月に、当該症状を生じた患者に対する診療実態に関するアンケート調査

（「受診者数」「通院頻度」「診療時間」「検査の実際と方針」「治療の実際と方針」「病状説明の内容」「改善度の評価指標」）を実施した。

C. 研究結果

（全国疫学調査）

調査対象期間は 2015 年 7 月 1 日～12 月 31 日の 6 ヶ月間であり、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため就学・就労に影響があり、HPV ワクチン接種歴のない 12～18 歳の青少年について、受療患者数と有訴率を全国規模で明らかにした。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は人口 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。

今年度は、調査結果の頑健性を確認するため、種々の観点から追加分析を行った。追加分析の後も、「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する」という結論は変わらなかった。また、追加分析の結果は、「調査設計上、HPV ワクチン接種歴の有無別に、

『多様な症状』の有訴率や内容（症状の種類・症状の数）を比較することが困難である」ことを改めて支持していた。

（症例フォローアップ調査）

指定協力医療機関等において、未だ加療中の患者本人およびご家族に協力を依頼し、同意を得た上で、自記式質問紙票による縦断的観察研究を実施した。2015～2017 年度末までに、同意撤回の 3 例を除く 61 例が登録され、解析対象として設定された 56 例について、初回調査票 56 枚、2 回目以降調査票 804 枚の計 860 枚の回答結果を用いて分析を行った。個人ごとの症状変化をパターン分類し、「A.継続的な就学・就労への支障の程度」および「B.現在の病気の状態(1-10)」における変化のパターンについて評価した。最も多かったのは、「不変または動揺」であり、その傾向は施設別にみてもほぼ変わらない結果を示した。

本症例フォローアップ調査は、既に発症後 3～4 年が経過していることから、発症の急性期～亜急性期にみられた症状からはかなり改善している症例が多くみられ、調査登録時点で既に回復していた症例もあった。変化のパターンは症状によって必ずしも一致するものではなく、むしろ施設によって異なる治療方針・内容の影響を受け易いことが示唆された。とりわけ入院治療の有無などは「継続的な就学・就労への支障の程度」に影響を与えることが推察されることから、施設別のばらつきの要因となることが示唆された。

（診療実態調査）

HPV ワクチン接種歴にかかわらず「疼痛又は運動障害を中心とする『多様な症状』を生じた患者に対する診療方針や診療実態を

把握するため 163 診療科 184 名の医師を対象にアンケート調査を実施した。医師 184 名中 149 名（回収率 81.0%、うち 9 名は同意なし）から回答があった。本調査によって、接種歴にかかわらず多様な症状を有する患者に対する診療方針や診療実態が示され、原因を特定することが困難な『多様な症状』に対する診療方針は医師によって異なっていることが明らかとなった。

（米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）についての視察）

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP : Advisory Committee on Immunization Practice）は米国の予防接種政策に直接の影響力を持つ委員会である。年に 3 回定期的に開催され一般公開されている会議では、新しく認可されたワクチンを国の予防接種スケジュールに組み込むかを審議、投票により決定し疾病対策予防センター（CDC: Centers for Disease Control and Prevention）長官に直接報告し、CDC で承認されて最終勧告となる。今回、アトランタの CDC を訪問し、2017 年 6 月 21 日、22 日に開催の US-ACIP の会議に参加し米国の予防接種に関する審議に関して視察するとともに、ACIP についての情報収集および意見交換を行った。

D. 考察

本研究により、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

平成 29 年度は、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査に加えて、診療実態調査を実施した。さらに、米国予防接種諮問委員会（US-ACIP : Advisory Committee on Immunization Practice）を視察した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 福島若葉, 原めぐみ, 柴田政彦, 喜多村祐里, 祖父江友孝. 【シンポジウム 2 : HPV ワクチン接種後に生じた症状に関する諸問題】 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. 第 39 回日本疼痛学会 (2017 年 6 月 16 日, 大阪)

2) Sobue T. 【Symposium 30: Factors determining success versus failure in the implementation of an HPV vaccine program】 A nationwide epidemiologic survey of adolescent patients with diverse symptoms including pain and motor dysfunction. The 21st International Epidemiological Association (IEA), World Congress of Epidemiology (WCE2017) (2017 年 8 月 22 日, 埼玉)

3) Yuri Kitamura, Rong Liu, Masahiko Shibata, Wakaba Fukushima, Megumi Hara and Tomotaka Sobue: Follow-up

survey on the adverse events following
the human papillomavirus (HPV)
vaccinations in Japan: the first review.
21st IEA-WCE2017, Saitama, Japan,
2017.

4) 喜多村祐里：「子宮頸がん予防ワクチン
の安全性評価に関する疫学研究」日本産婦
人科学会市民公開講座「市民とともに日本
における HPV ワクチンの今後を考える」日
本科学未来館 7 階未来館ホール（東京），
2018.

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

