

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）

平成 27 年度～29 年度 総合研究報告書

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

本研究班では、HPV ワクチンの安全性に関して、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査、③診療実態調査、有効性に関して、④HPV ワクチンの有効性に関する症例対症研究を実施した。④については、平成 28 年 9 月より、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（AMED）「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）」に移管した。

全国疫学調査については、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。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については、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。調査時点が、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っていることが示唆された。

診療実態調査については、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。

HPVワクチンの安全性に係る調査を実施したが、社会的に問題化した後の疫学調査には限界がある。因果関係にアプローチできる疫学調査を実施するためには、必要なデータが収集可能な仕組みをあらかじめ構築しておくことが重要である。

A. 研究目的

HPVワクチンの安全性に関して、以下の3課題を検討した。

- ①全国疫学調査：「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、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種歴のない12～18歳の青少年について、「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」を有する患者の人数と有訴率を全国規模で推計し、「HPVワクチン接種歴のない者において

も、同様の症状を有する者が一定数存在するか」について実態を確認する。

- ②症例フォローアップ調査：HPVワクチン接種後に症状を生じ、厚生労働省指定の協力医療機関等を継続受診している症例の特徴を把握し、症状の経時変化の状況等について評価する。

- 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。

HPV ワクチンの有効性に関して、以下の 1 課題を検討したが、平成 28 年 9 月より、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 (AMED) 「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)」に移管した。

④ HPV ワクチンの有効性に関する研究：子宮頸がん検診受診歴と HPV ワクチン接種歴の既存資料を利用した症例対照研究により、接種者と非接種者間での有効性について疫学的に比較分析する。

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

①全国疫学調査については、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」ことが明らかになった。さらに、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。

本結果については、平成28年12月開催の副反応検討部会で報告後、結論の頑健性の確認のために種々の観点から追加分析を行い、平成29年4月10日開催の副反応検討部会で報告した。

②症例フォローアップ調査については、HPV ワクチン接種歴があり、接種後「多様な症状」を生じ、協力医療機関等を受診中である者を対象として、毎月1回の患者本人申告によるアンケート調査票をもとに解

析を実施した。51例(平成29年7月末時点の解析対象)の分析結果、「就学・就労への支障の程度」に関して、発症後最も悪い時に比べて、初回調査時には改善傾向にあった例が多くみられた。また、2回目以降の調査票において、「継続的な就学・就労の支障の程度」及び「現在の病気の状態」の変化について検討した結果、いずれも「不変または動揺」のパターンが多く、施設間に大きな差はなかった。治療については施設によるバラツキがみられた。

本結果については、平成29年11月開催の副反応検討部会において報告後、追加分石器を行い、平成30年2月19日開催の副反応検討部会で報告した。

更に、51例について、登録までの経過に関する追加分析、2回目以降の調査票に関する追加分析を実施した。平成30年2月分の調査票までを最終データとし、56例を解析対象として同様の分析をしたが、結果は変わらなかった。

③診療実態調査

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。(平成29年11月末でデータロック)

調査した「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」について、半数以上の医師が1つの選択肢に集中する項目(例:「通院頻度」)があった。一方で、回答が分散する項目(例:「治療の方針(治療についての考え方)」)も複数見られた。「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場合が多い実態がうかがわれた。

④HPV ワクチンの有効性に関する研究

HPV ワクチン接種開始後、平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間における 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案し、研究協力について、自治体と交渉を行った。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ため、本研究班においての実施は終了した。

D. 考察

①全国疫学調査（安全性に関する頻度調査）：本調査によって、「HPV ワクチン接種のない者においても、HPV ワクチン接種後に報告されている症状と同様の『多様な症状』を有する者が一定数存在した」ことが明らかになった。本結果については、平成 28 年 12 月開催の副反応検討部会で報告後、結論の頑健性の確認のために種々の観点から追加分析を行い、平成 29 年 4 月 10 日開催の副反応検討部会で報告した。本研究結果は、HPV ワクチンの取扱いについて議論するための安全性に関する基礎データを初めて提供したという意味で非常に有意義である。

②症例フォローアップ調査：HPV ワクチン接種後に症状を生じ協力医療機関等を継続受診している症例の特徴を把握し、症状の経時変化の状況等について分析した。平成 29 年 7 月末時点で登録し解析対象となった 51 例に関する基礎的な分析結果を平成 29 年 11 月の副反応検討部会で報告し、更に、

登録までの経過に関する追加分析及び 2 回目以降の調査票に関する追加分析を実施し、その結果を平成 30 年 2 月に副反応検討部会で報告した。本研究は、厚生労働省指定の協力医療機関以外でも登録可能としており、平成 29 年 7 月に症例を登録した医療機関の医師を集めた意見交換会を実施し、情報共有・意見交換を実施した。

本研究は、接種後に症状を生じた患者の実態把握のみならず、厚生労働省における HPV ワクチン接種後の症状に対する対応方針のうち「医療的支援」の柱として位置づけられており、患者に対する適切な診療体制の整備という観点でも有用である。

③診療実態調査：全国疫学調査において「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の存在」は示されたものの、それらの患者に対してどのような診療が行われているのかは明らかになっておらず、国内の診療実態は示されていない現状があったが、本調査において、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た。本調査結果については、全国の医療機関の医師等に対し、各種研修会や学会発表等によって情報提供予定であり、現場での診療に資することが期待される。

また、「多様な症状」に対する診療方針が医師によって異なる理由として、当該症状に対する望ましい診療の在り方について現場の医療者に適切な方針が示されていない背景が示唆され、医療界においても検討すべき課題であることについて問題提起となったと考えられる。

④HPV ワクチンの有効性に関する研究：本研究班においての実施は平成 28 年 8 月末時

点で終了した。平成 28 年 9 月より、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ており、これまで得られたデータの分析については新たな研究班において実施している。

E. 結論

本研究班では、HPV ワクチンの安全性に関して、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査、③診療実態調査、有効性に関して、④HPV ワクチンの有効性に関する症例対症研究を実施した。④については、平成 28 年 9 月より、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（AMED）「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）」に移管した。

HPV ワクチンの安全性に係る調査を実施したが、社会的に問題化した後の疫学調査には限界がある。因果関係にアプローチできる疫学調査を実施するためには、必要なデータが収集可能な仕組みをあらかじめ構築しておくことが重要である。

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

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

