

厚生労働行政推進調査事業費補助金

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)

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江 友孝

平成29 (2017) 年 3月

## 研究報告書目次

## 目 次

## I. 総括研究報告

- 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・・・・・・・・・・1  
 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学・教授

## II. 分担研究報告

1. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6

## 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)  
 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)

## 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)

2. 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 57

## 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)

3. 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・・・・64

## 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・准教授)  
 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)  
 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)

## 研究協力者

- 打出 喜義 (浅ノ川総合病院部長産婦人科・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)

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・67

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

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

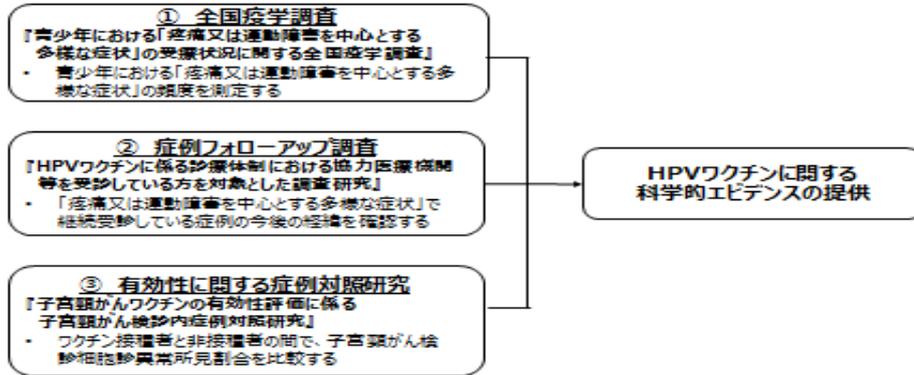
#### 3. その他

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





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  
分担研究報告書

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

- 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）  
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）
- 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

「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、受療患者数と有訴率を全国規模で明らかにするための疫学調査を実施した。

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ヵ月間）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ヵ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。

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。

今後、種々の観点から追加分析を行い、上記結論の頑健性を確認する。

#### A. 研究目的

わが国における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）接種は、2010年11月から2013年3月に子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業による接種勧奨を行ったのち、2013年4月1日施行の改正予防接種法において定期接種（A類疾病）に位置づけられ、接種対象を12～16歳の女子（小学校6年生相当～高校1年生相当）、標準的な接種年齢を13歳（中学1年生相当）として、広く接種が行われることとなった。その後、HPVワクチン接種後の有害事象として、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」が報告された。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で審議した結果、「ワクチン接種の有効性を上回る程の安全性への懸念とは言えない」が、「当該症状について国

民への情報提供が十分にできない状況にある」ことから、定期接種は継続するものの、国民に適切な情報提供ができるまでの間は積極的な接種勧奨を一時的に差し控えるべき、とされた。この結果を踏まえ、厚生労働省は、2013年6月14日にHPVワクチンの積極的な接種勧奨を差し控えるよう、定期接種の実施主体である市町村に勧告を行った。その後、2014年1月の副反応検討部会において、「当該症状は心身の反応（2014年7月の同部会において「機能性身体症状と同義」と整理）による可能性が高い」との一定の合意を得たものの、結論を得るには至らず、積極的な接種勧奨は現在も差し控えられたままである。

今後のHPVワクチン接種のあり方を検討するための喫緊の課題として、当該ワクチンの安全性に関する基礎データが求めら

れている。疫学の視点からは、HPV ワクチン接種と当該症状の関連を評価する分析疫学研究（コホート研究、症例・対照研究など）の実施が最も望ましい。しかし、当該症状は既存の疾患概念では捉え難く、診断基準も確立されていないことから、社会的な注目の中でバイアスの少ない研究を速やかに遂行することは極めて困難である。一方、青少年において当該症状を有する者は、HPV ワクチン接種にかかわらず一定数認められるとも考えられているが、明確な数値として示されていない。すなわち、症状の自然発生率やそれに代わる指標といった基礎的な知見が欠落している。

本調査の目的は、HPV ワクチン接種歴がなく、「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することであり、研究班の安全性研究の一環として実施するものである。「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ことは、ワクチン接種によるリスク・ベネフィットを踏まえた議論を進めるためにも必要である。また、積極的な接種勧奨が中止されて以降、接種率が極めて低い現状において本調査を実施することは、自然発生率に代わる指標を捉えることができる時期という点でも意義がある。

なお、本調査のデザインからみて、HPV ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係について言及する調査ではないことを申し添える。

## B. 研究方法

厚生労働省「難病の疫学研究班」が考案した「難病の患者数と臨床疫学像把握のた

めの全国疫学調査マニュアル（以下、難病の全国疫学調査マニュアル）」<sup>1)</sup>に基づき、一部を本調査用に変更して実施した。調査は一次調査と二次調査からなる。一次調査で全国の病院の対象診療科における受療患者の有無と患者数を把握し、二次調査で臨床疫学特性（含：HPV ワクチン接種歴）を収集した。一次調査と二次調査をあわせて、全国における患者数と有訴率を推計した。

### 1) デザイン 記述疫学

### 2) 調査対象期間

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ヵ月間）

### 3) 調査対象症例基準

下記①～④のすべてを満たす症例とした。

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
- ・ 認知機能の障害

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、就学・就労に影響がある

### 4) 調査対象診療科

#### 【一次調査】

全国の病院から選定した。内訳は以下の通りである。

イ) 「多様な症状」を有する患者が受診す

ると考えられる診療科として、下記の10診療科を選定した。ここから、大学病院および病床数が200床以上の病院の診療科は全数(100%)、病床数が200床未満の病院の診療科は半数(50%)を抽出した。抽出枠組みは、(株)ウェルネス社の「全国病院データベース」を使用した。

- ・ 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

ロ) 特別階層(特に患者が集中すると考えられる診療科)として、厚生労働省が指定する「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」83施設の窓口である88診療科(2016年1月現在)を全数(100%)選定した。

なお、本調査の対象には診療所(病床数が19床以下)を含めていない。難病の全国疫学調査マニュアル<sup>1)</sup>でも疾患の重篤度を考えて病院だけを対象にしていること、診療所数は病院数の約10倍にのぼるため作業の質が保持できない調査規模になると予想されること、抽出枠組みとなる診療所データベースの正確性が病院より劣ることなどを勘案し、病院だけを対象とした。

#### 【二次調査】

一次調査で「調査対象期間中に、症例基

準を満たす患者の受診あり」と回答した診療科を対象とした。

#### 5) 調査手順

##### 【一次調査】

2016年1月に調査を開始し、調査対象診療科に、依頼状(資料1、資料2)、症例基準(資料3)を送付した。2015年7月1日～12月31日(過去に遡った6ヵ月間)の受療患者数(男女別、年齢階級別)について、返信用はがき(資料4)による回答を依頼した。未回答の診療科については、2回まで再依頼(督促)を行った。

##### 【二次調査】

一次調査で「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対して、依頼状(資料5)、症例基準(資料6)、回答済み一次調査はがきのコピー(資料7)、調査個人票(資料8)、匿名化のための対応表(資料9)、個人票記入にあたってのQ&A(資料10)を送付した。当該症例の既存の臨床疫学情報(診療録の記録に基づいた情報)について、調査個人票への転記と郵送による返送を依頼した。調査項目は、既往歴、推定発症日、初診日、最終受診日、これまでのHPVワクチン接種歴、2015年7月～12月に受診した際に認められた症状、症状の全体的な持続期間、2015年7月～12月のうち症状があった期間の就学・就労状況、当該診療科で把握できている傷病名、などである。さらに、当該診療科で把握できている傷病名で「2015年7月～12月に認められた症状をおおよそ説明できるか」について、主治医見解(できない/できる/不明)の記入を依頼した。

未回答の診療科については、再依頼(督促)を行った。また、個人票の記入もれや

整合性のない回答内容について、各診療科に書面で補完・確認を依頼した。

6) 報告患者の症状が「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」に相当するか否かの判断

本調査の症例基準を満たすのみでは、報告患者の症状が「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」に相当するとはいえないため、表1に基づき「多様な症状」に相当するか否かを判断した。すなわち、二次調査個人票(資料8)の最後の質問項目である「記載の傷病名(貴科で把握できている傷病名)で、2015年7月～12月に認められた症状をおおよそ説明できるか」についての主治医見解(できない/できる/不明)、および、「説明できる」場合は主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名に基づいて判断した。その判断は2種類設定し、以後、それぞれを「取り扱い①」「取り扱い②」と呼ぶ。

イ) 「記載の傷病名で症状を説明できない」と主治医が回答した場合、「取り扱い①」「取り扱い②」とともに、「多様な症状に相当する」と判断した。当該症状は「HPVワクチンの接種が開始される前は認められなかったものであり、現在の医学では説明できない」とする意見もあることに鑑み、主治医見解を尊重した判断である。【参考：別表1に二次調査報告症例の実際の傷病名一覧を掲載】

ロ) 「記載の傷病名で症状を説明できる」と主治医が回答し、かつ、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示さ

れている場合、「取り扱い①」「取り扱い②」とともに、「多様な症状に相当する」と判断した。【参考：別表2に二次調査報告症例の実際の傷病名一覧を掲載】

ハ) 「記載の傷病名で症状を説明できる」と主治医が回答し、かつ、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患」である場合、「取り扱い①」「取り扱い②」とともに、「多様な症状に相当しない」と判断した。【参考：別表3に二次調査報告症例の実際の傷病名一覧を掲載】

「HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患であるか」については、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名のみを列挙したリストを作成し、研究班班員のうち8人の臨床医が独立して判断した(その際、個々の症例のその他の臨床疫学情報は一切考慮せず)。全員が一致して「HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患」と判断した場合、当該疾患であると扱った。

ニ) 「記載の傷病名で症状を説明できる」と主治医が回答し、かつ、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患」でない場合、「取り扱い①」では「多様な症状に相当しない」と扱い、「取り扱い②」では「多様な症状に相当する」と扱った。【参考：別表4に二次調査報告症例の実際の傷病名一

## 覧を掲載】

- ホ) 「記載の傷病名で症状を説明できるか不明」と主治医が回答した場合は、「多様な症状」に相当するか否かの判断も「不明」と扱った。【参考：別表5に二次調査報告症例の実際の傷病名一覧を掲載】

すなわち、取り扱い①は主治医が「把握している傷病名では症状を説明できない」あるいは「HPV ワクチン関連病名で症状を説明できる」と判断していることを尊重しており、「多様な症状」の最低頻度を求めるためのものである。取り扱い②は、主治医が「把握している傷病名で症状を説明できる」と回答し、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が HPV ワクチン関連病名でない場合、研究班で傷病名を精査し、「HPV ワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患」と合意したものを除外している。2 種類の判断を設定した理由は、「多様な症状」は既存の疾患概念では捉え難いことから、取り扱い①と取り扱い②で幅を持たせた推計値とするためである。一方、副反応検討部会におけるこれまでの議論では、「HPV ワクチン接種後の多様な症状の主体は機能的な身体症状である」と一定の整理がされていることに鑑みると、取り扱い②による数値がより現実に近い判断と考える。そのため、本報告書の結果の提示や考察については、取り扱い②に重きを置いている。

## 7) 統計解析

- イ) 一次調査の情報から、回収診療科数、回収率、性・年齢別報告患者数を集計した。また、報告患者数別にみた回収診療科数の分布を把握した。

ロ) 「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」については、一次調査と二次調査の情報を組み合わせて推計した。算出フローを図1に示す。まず、一次調査の情報のみを使用し、「難病の全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>による所定の算出式に従って粗推計患者数を計算した【図1：算出フロー①】。その後、二次調査報告症例の個人票から得られた下記の数値を順次乗じた。

- 補正係数（二次調査報告症例のうち、不適格例・重複例が占める割合）【図1：算出フロー②】：不適格例とは、症例基準を満たしていない者である。重複例は、性・生年月日・イニシャル・居住地が一致し、調査票の内容から同一患者と考えられる者を特定した。
- 症状が「多様な症状に相当する」患者で発症時年齢12歳以上の者の割合【図1：算出フロー④】：「多様な症状」に相当するか否かの判断フローは、すでに詳述の通りである。発症時年齢を12歳以上に限定した理由は、現行の予防接種法に基づく HPV ワクチンの接種対象年齢の下限が12歳であることから、「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、より焦点をあてるためである。
- 症状が「多様な症状に相当する」患者で発症時年齢12歳以上の者における、HPV ワクチン接種

歴別グループの割合【図1：算出フロー⑥】：男子の接種率はほぼ0%と考えられるため、全員「HPVワクチン接種歴なし」と扱った。女子は接種歴のない者と接種歴のある者が混在しているため、以下の5群を設定した。すなわち、A群「HPVワクチン接種歴なし」、B群「HPVワクチン接種歴あり+接種前に発症」、C群「HPVワクチン接種歴あり+接種後に発症」、D群「HPVワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」、E群「HPVワクチン接種歴不明」である。

この段階で得られた患者数【図1：算出フロー⑦】は、「2015年7月～12月における、HPVワクチン接種歴別にみた『多様な症状』を有する補正後推計患者数（発症時年齢12歳以上）」である。この数値を、「2015年10月1日時点における、HPVワクチン接種歴別の全国推計人口」で除することにより、「2015年7月～12月における、HPVワクチン接種歴別にみた『多様な症状』の期間有訴率（発症時年齢12歳以上）」を推計した。有訴率の分母に用いた全国推計人口は、2015年10月1日時点の性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数であり、厚生労働省が集計・提供した資料を使用した<sup>2)</sup>。

ハ) 二次調査の情報から、報告症例の臨床疫学特性を集計した。

## 8) 作業分担

本調査にかかる作業のうち、調査事務局業務および統計解析業務の一部は、(株)メディサイエンスプランニング社に委託した。委託契約は、大阪市立大学大学院医学研究科が締結した。業務進捗状況について、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学が適宜監督を行った。委託した作業は下記の通りである。

### 【一次調査】

- ・ 病院リストから調査対象を抽出
- ・ 一次調査票の書式印刷
- ・ 一次調査票の発送、回収、礼状送付、入力
- ・ 一次調査の集計

### 【二次調査】

- ・ 一次調査結果より二次調査の対象診療科を抽出
- ・ 二次調査票の書式印刷
- ・ 二次調査票の発送、回収、礼状送付、入力

## 9) 倫理面の配慮

イ) インフォームド・コンセントを受ける手続等

一次調査では、受療患者数（性・年齢階級別）の情報を診療科ごとに収集するのみである。個人の情報を扱わないため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。また、各施設での倫理審査も要しない。

二次調査では、各症例の臨床疫学特性に関する情報を収集するが、既存情報のみを用いる観察研究のため、患者からのインフォームド・コンセント取得は必ずしも要しない。既存情報の提供にあたっては匿名化を行うため、各施設での倫理審査は必ずし

も要しない。既存情報の提供を行う者が所属する機関の長がその内容を把握できるようにすること（調査実施当時の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」p19）については、二次調査の依頼文で各施設にその必要性を通知するとともに（資料 5）、問い合わせがあった場合は適切に対応した。

#### ロ) 個人情報等の取扱い

一次調査では、受療患者数（性・年齢階級別）の情報を診療科ごとに収集するのみであり、個人の情報を扱わない。

二次調査では、他機関に対して既存情報の提供を依頼するにあたり、対応表（資料 9）による匿名化を行った。対応表は、各施設において適切な管理を依頼した。

#### ハ) 倫理審査の状況

本調査計画は、大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得た（大阪大学大学院医学系研究科での承認番号：15320、承認日：2015年11月16日；大阪市立大学大学院医学研究科での承認番号：3276、承認日：2015年12月1日）。

### C. 研究結果

全国の病院の25,413診療科から18,302診療科を抽出し、2016年1月22日に一次調査を開始した。発送準備が整った診療科毎に、以下のスケジュールで依頼状および調査書式を送付した（あわせて、厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本病院会、全日本病院協会に研究協力依頼（事務連絡）を発出）。

- 2016年1月22日発送  
特別階層の診療科宛（回答期日：2月29日）

- 2016年1月25日～2月15日発送  
小児科、神経内科、産婦人科、整形外科、内科（消化器疾患担当）、総合診療科、脳神経外科宛（回答期日：2月29日）

- 2016年2月16日～2月22日発送  
ペインクリニック、内科（リウマチ性疾患担当）、精神科・心療内科宛（回答期日：3月7日）

一次調査未回答診療科に対して、2016年3月7日～4月6日に下記の手順で再依頼（督促）を行った。

- 特別階層の未回答診療科：厚生労働省から都道府県経由で督促するとともに、厚生労働省から直接問い合わせを行った。
- その他の未回答診療科：再依頼を送付し、日本病院会、全日本病院協会経由で督促した。2016年4月1日時点で回答率が40%未満であった診療科については、学会経由でも督促した。

さらに、2016年5月25日時点で回答率が50%未満であった診療科について、2016年6月24日に一次調査の再々依頼（再督促）を送付した。

一次調査で「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508診療科に対して、2016年7月27日～7月29日にかけて二次調査依頼状および調査書式を送付した。未回答診療科については、2016年9月7日に二次調査の再依頼（督促）を送付した。

2016年11月21日に調査への新規回答受け付けを終了し、2016年11月30日に二次調査個人票の記入漏れ等への回答受け付けを終了した。

## 1) 回答率、報告患者数

表 2 に、一次調査の対象数、抽出数（抽出率）、回収数（回収率）、報告患者数を示す。全体（合計）の回答率は 60.3%（11,037 診療科／18,302 診療科）であった。回答率を診療科別にみると、最も高かったのは特別階層（96.6%）、最も低かったのは精神科・心療内科（54.3%）であったが、すべての診療科で 50%以上の回答率が得られた。報告患者数は男女あわせて 2,555 人であり、内訳は女子が多かった（男子 903 人、女子 1,652 人）。

表 3 に、一次調査の報告患者数を性・年齢別に示す。合計（診療科にかかわらず）の数値をみると、女子では 12 歳の占める割合がやや低かったものの、その他の年齢分布は比較的均等であった。

表 4 に、報告患者数別にみた回収数を示す。一次調査に回答した 11,037 診療科のうち、「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と回答したのは 508 診療科（5%）であった。1 診療科あたりの報告患者数が多かったのは、小児科、神経内科、精神科・心療内科、特別階層の診療科、であった。

二次調査の回答率は 63.8%（324 診療科／508 診療科）であった。

## 2) 全国推計患者数および有訴率

表 5 に、一次調査の報告患者数（再掲）、粗推計患者数、補正係数、補正後推計患者数を示す。補正係数は 12～18 歳の男子全体で 0.57、12～18 歳の女子全体で 0.59 であり、二次調査報告症例の約 40%が不適格例（症例基準を満たさなかった症例）あるいは重複例であったことを示していた（詳細は「3）二次調査報告症例の特性」参照）。

発症時年齢 12 歳以上に限定すると、取り扱い②による「多様な症状」の補正後推計患者数は、12～18 歳の男子全体で 829 人（取り扱い①では 81 人）、12～18 歳の女子全体で 1,590 人（取り扱い①では 415 人）であった。この数値を分子として、全国推計人口で除した有訴率を表 6 に示す。取り扱い②による「多様な症状」の有訴率は、12～18 歳の男子全体では人口 10 万人あたり 20.2、12～18 歳の女子全体では人口 10 万人あたり 40.3 であった（取り扱い①ではそれぞれ 2.0 と 10.5）。

女子について、さらに HPV ワクチン接種歴別にみた有訴率を表 7（取り扱い①）と表 8（取り扱い②）に示す。12～18 歳の取り扱い②による「多様な症状」の有訴率（表 8）は、A 群「HPV ワクチン接種歴なし」では接種歴のない人口 10 万人あたり 20.4、B 群「HPV ワクチン接種歴あり＋接種前に発症」では接種歴のある人口 10 万人あたり 1.0、C 群「HPV ワクチン接種歴あり＋接種後に発症」では接種歴のある人口 10 万人あたり 27.8、D 群「HPV ワクチン接種歴あり＋接種と発症の前後関係不明」では接種歴のある人口 10 万人あたり 4.0 であった（取り扱い①ではそれぞれ 2.8、0.0、18.2、0.5 [表 7]）。

本調査は既存情報（診療録に記載の情報）に基づいて臨床疫学特性を収集していることから、HPV ワクチン接種歴について診療録に明確な記載がない場合、「HPV ワクチン接種歴不明」という回答が生じることが避けられない。表 8 をみると、12～18 歳の女子で取り扱い②による「多様な症状」があり、E 群「HPV ワクチン接種歴不明」の全国推計患者数は 604 人であった。この人数は、女子全体の推計患者数 1,590 人

(表 5 および表 6) の 38%を占めていることから、E 群「HPV ワクチン接種歴不明」が、実際は A 群「HPV ワクチン接種歴なし」に含まれるか、あるいは C 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症」に含まれるかにより、A 群と C 群の有訴率は大きく変わる。また、D 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」の者についても、実際は C 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症」に含まれる場合、C 群の有訴率は若干上昇することになる。このような仮定を反映させた計算結果を、表 9、表 10、表 11 に示す。表 9 は、E 群「接種歴不明」を全員 A 群「接種歴なし」と扱った場合(すなわち E 群の接種率は 0%) の、A 群「接種歴なし」の有訴率である(E 群の推計患者数を A 群の有訴率の分子に計上)。表 10 は、E 群「接種歴不明」を全員 C 群「接種歴あり+接種後発症」と扱った場合(すなわち E 群の接種率は 100%) の、C 群「接種歴あり+接種後発症」の有訴率である。表 11 は、表 10 の仮定をベースに、D 群「接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」の者も全員 C 群「接種歴あり+接種後発症」と扱った場合である。これら 3 つの表の結果をまとめて図 2 に示す。E 群「接種歴不明」の扱い方により、有訴率の大小は、A 群<C 群にも、A 群>C 群にもなった。

### 3) 二次調査報告症例の特性

二次調査報告症例の解析対象設定フローを図 3 に示す。報告総数 1,418 人から、性別・生年月日が不明の者 95 人、不適格の者(症例基準を満たしていなかった者) 532 人、重複し過剰に報告されていた 18 人を除外したところ、報告症例数は 773 人(男子

261 人、女子 512 人) となった。症例基準のうち、満たされていなかった項目で頻度が高かったものは(複数該当あり)「就学・就労状況」(474 人) および「症状の持続期間」(151 人) であった。重複例については、二次調査個人票の「最終受診日」が最も遅かった調査票の情報を採用した。

前述した 773 人(男子 261 人、女子 512 人)のうち、発症時年齢 12 歳以上であり、取り扱い②による「多様な症状」を有する者 548 人(男子 183 人、女子 365 人)を二次調査報告症例の解析対象とした。女子は、さらに HPV ワクチン接種歴から 5 グループに分類した。その内訳は、A 群「HPV ワクチン接種歴なし」110 人、B 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種前に発症」2 人、C 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症」103 人、D 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」13 人、E 群「HPV ワクチン接種歴不明」137 人であった。以下、分析に耐えうる人数を有している A 群、C 群、E 群について特性を述べる。

図 4 に年齢分布を示す。男女別にみると、女子で 12 歳が占める割合が低かったが、その他の年齢分布は比較的均等であった。女子を接種歴別にみると、A 群は 13~15 歳の割合が高く、C 群は 16~18 歳の割合が高かった。E 群は、女子全体と似通った分布であった。

図 5 に報告診療科の分布を示す。男女ともに、小児科あるいは精神科・心療内科からの報告が多く(26~51%)、女子では特別階層からの報告も 15%を占めていた。女子を接種歴別にみると、割合が最も高かった診療科は、A 群:小児科、C 群:特別階層、E 群:精神科・心療内科であった。

図6と図7に、個別症状の割合を示す。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、認知機能の障害のほぼすべてについて、C群における割合が最も高かった。なお、A群とE群における割合は、似通った傾向を示していた。

図8に、症状の全体的な傾向と就学・就労状況を示す。症状の数が10以上の者の割合は、C群で56%と最も高く、A群とE群ではそれぞれ26%と19%であった。「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合は、各群でほぼ同じであった。就学・就労状況についてみると、「ほとんど休んでいた」あるいは「ほとんど休んでいた場合に、自宅でほとんど1日臥床していた」割合は、C群で最も高く（36%と23%）、A群ではそれぞれ32%と6%、E群では28%と12%であった。

#### D. 考察

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接種歴のない人口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。当該症状がHPVワクチン接種歴のない者においても認められるかについては、これまで臨床医から様々な見解が出されてきたものの、明確な数値として示されていなかった。本調査の意義は、HPVワクチン接種歴のない者における「多様な症状」の頻度を、全国推計患者数および期間有訴率という形で初めて示したことにある。

#### 1) 「難病の全国疫学調査マニュアル」の適用と回答率

本調査の計画にあたっては、「難病の全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>を活用した。予防接種後副反応疑い報告制度により報告された症例のうち、今般の多様な症状の中核と考えられる「疼痛又は運動障害を有する症例」の人数からみて、その頻度は極めて稀であることから、同じく稀な疾患である「難病」の患者数を把握する当該マニュアルが有用と考えた。また、当該マニュアルによる難病の全国疫学調査の実施実績が豊富であることも理由である。本調査では、マニュアルに記載されている標準的な手順の一部を変更したが、その理由および妥当性については昨年度の報告書で詳述している<sup>3)</sup>。

本調査の一次調査の回答率は60.3%、二次調査の回答率は63.8%であった。参考までに、今回と同じ作業分担体制（調査事務局業務の一部を外部委託）で実施された2011年度以降の難病全国疫学調査の回答率をみると、調査対象診療科が1診療科（整形外科のみ、皮膚科のみなど）の場合は60～65%<sup>4,5)</sup>、複数科（最大8科）の場合は40～60%<sup>6-9)</sup>であった。本調査は10診療科を対象とした大規模調査であったこと、症例基準には疾患名を挙げるができず症状で定義せざるを得なかった（すなわち、各病院の医事課等で「機械的に病名を検索し、該当する患者の人数を回答する」ことはできない設計であった）ことを考えると、回答率は過去の難病全国疫学調査と比べて遜色なく、むしろ非常に高かったといえる。なお、患者数の推計にあたっては、無作為回収（回収の有無と患者頻度が独立）を仮定することになるが、この仮定は回収率が

60%程度以上であれば概ね妥当と考えられている<sup>10-12)</sup>。

本調査の一次調査の段階では、「多様な症状」が既存の疾患概念では捉え難いものであることを踏まえ、主治医の記憶に基づいた回答も可とした。そのため、一次調査の報告患者数と二次調査の報告患者数が一致しないこともあり得る。二次調査への回答時に、一次調査の報告患者数について主治医から訂正依頼が入った場合は、調査事務局で一次調査の報告患者数を訂正したが、一次調査で「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と報告した診療科が二次調査に回答しなかった場合は訂正できない。なお、本調査の一次調査で最も多くの患者を報告した診療科(表4、136人を報告)については、二次調査への回答が得られなかった。そのため、当該診療科からの報告は、推計患者数と有訴率の計算には含めているが、二次調査報告症例の分析には寄与していない。このような乖離は、観察的な全国調査では避けられないことである。

## 2) 有訴率のインパクト(疾病負担の大きさ)

HPV ワクチン接種歴のない女子における有訴率は、接種歴のない人口10万人あたり20.4であった。この数値のインパクト(疾病負担の大きさ)については、国内外で類似調査がないため解釈が難しい。なお、この有訴率の分子にあたる全国の推計患者数は477人である(表8)。厚生労働省が実施した過去の調査では、2014年11月までにHPV ワクチンを接種した338万人(出荷数から推定)のうち、接種後副反応疑い報告制度により報告された2,584症例を追跡し

た結果、調査時点において「未回復」であった症例が全国で186人<sup>13)</sup>であったことがメディアで大きく取り上げられたが、人数の規模(全国で477人と186人)でみた場合、同等のインパクトと考えることができる。

## 3) HPV ワクチン接種歴のない者と接種歴のある者の有訴率および個別症状の割合：単純に比較できない理由

本調査の目的は、HPV ワクチン接種歴のない者における「多様な症状」の頻度を明らかにすることであるが、調査設計上、HPV ワクチン接種歴のある者における頻度も推計可能である。表8より、「多様な症状」の取り扱い②によると、女子C群「HPV ワクチン接種歴あり+接種後発症」の有訴率は、接種歴のある人口10万人あたり27.8であり、女子A群「HPV ワクチン接種歴なし」の有訴率(20.4)よりも高かった。しかし、以下の理由により、2群の有訴率を単純に比較することはできない。

- ① 有訴率算出の分母として使用した全国推計人口の年齢分布が、2群で極端に異なっている。表8より、A群「接種歴なし」の分母となる接種歴のない全国推計人口は12~14歳が多く、C群「接種歴あり+接種後発症」の分母となる接種歴のある全国推計人口は16~18歳が多い。2013年6月以降、HPV ワクチンの積極的な接種勧奨が差し控えられていることを反映した分布であるが、仮に「多様な症状」の発現頻度が年齢によって異なり、高年齢ほど発現頻度が高いのであれば、2群の有訴率の違いは、そもそも年齢分布が極端に異な

る影響を大きく受けた見かけ上の結果とも考えることができる。

- ② 年齢分布以外にも、有訴率を比較する場合に考慮すべき種々のバイアスが存在する。表 12 に、考えうるバイアス一覧を示す。解釈にあたり重要な点は、「接種歴あり」の有訴率は過小評価（少なめに見積もられる）、過大評価（多めに見積もられる）、影響なしといった様々な方向性が考えられるのに対して、「接種歴なし」の有訴率は、ほとんどの項目において過小評価されるか影響を受けないことである。唯一、「接種歴なし」の有訴率が過大評価されると考えられるのは、項目 1「もともと症状がある人は接種を避ける」場合である。しかし、このバイアスは接種率が高いほど大きくなるが、調査時のように接種率が極めて低い状況ではほとんど影響しない。従って、概ね過小評価されていると考えられる「接種歴なし」の有訴率と、バイアスの方向性が不明である「接種歴あり」の有訴率を比較することは、そもそも妥当ではない。
- ③ 図 2 で示したように、E 群「接種歴不明」の扱い方により、有訴率の大小は、A 群<C 群にも、A 群>C 群にもなった。すなわち、E 群「接種歴不明」の実際の接種率によって、A 群と C 群の有訴率は容易に逆転しうるため、大小を論じることはできない。なお、図 6、図 7、図 8 で示した通り、二次調査報告症例における個別症状の割合や症状の全体的な傾向をみると、E 群「接種歴

不明」における割合は、A 群「接種歴なし」における割合と類似していた。従って、E 群「接種歴不明」の多くは A 群「接種歴なし」である可能性も高い。

上記③で述べた「接種歴不明」の者について、二次調査の段階で接種歴を本人に確認しなかった理由は、本調査のために既存情報（診療録に記載の情報）以外の「新たな情報」（患者本人や保護者に別途確認）を取得する場合、各施設での倫理審査が必須になるためである。二次調査の回答率はかなり低くなり、調査そのものが成り立たなかったであろう。また、過去の接種歴について既存情報と新たな情報が混在すると、収集した情報の質に差が生じることも懸念される。

二次調査報告症例の分析で、女子 A 群「HPV ワクチン接種歴なし」と女子 C 群「HPV ワクチン接種歴あり+接種後発症」の個別症状の割合や症状の数をみると（図 6、図 7、図 8）、C 群で割合や症状の数が高かった。しかし、これについても、2 群を単純に比較することはできない。表 13 に示す通り、現在の社会的状況では、接種歴のある者においてのみ、症状が「より多く申告される」あるいは「聞き取られる」方向にバイアスが生じると考えられるからである。特性検討では群間の有意差検定を行っていないが、そもそも有意差検定で偶然誤差を評価することの意義がない（バイアスの影響の方が大きい、有意差検定では評価できない）ためである。

なお、比較できないにもかかわらず、接種歴のない者と接種歴のある者の有訴率や症状特性を並列に提示した理由は、調査設計上は算出可能にもかかわらず公表しない

ことで、逆に誤解が生じると判断したためである。バイアス等の解釈も含めて、事実をすべて提示することに意義があると考えている。

本報告書に掲載の結果は、本調査から得られた主たるものである。今後、種々の観点から追加分析を行い、結論の頑健性を確認する。

#### E. 結論

「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するための疫学調査を実施した。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。

本調査は、そのデザインからみて、HPV ワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係について言及する調査ではない。また、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）を比較することは、「接種歴なし」と「接種歴あり」の年齢分布が極端に異なること、種々のバイアスが存在することから考えて困難である。

今後、種々の観点から追加分析を行い、上記結論の頑健性を確認する。

#### (参考文献)

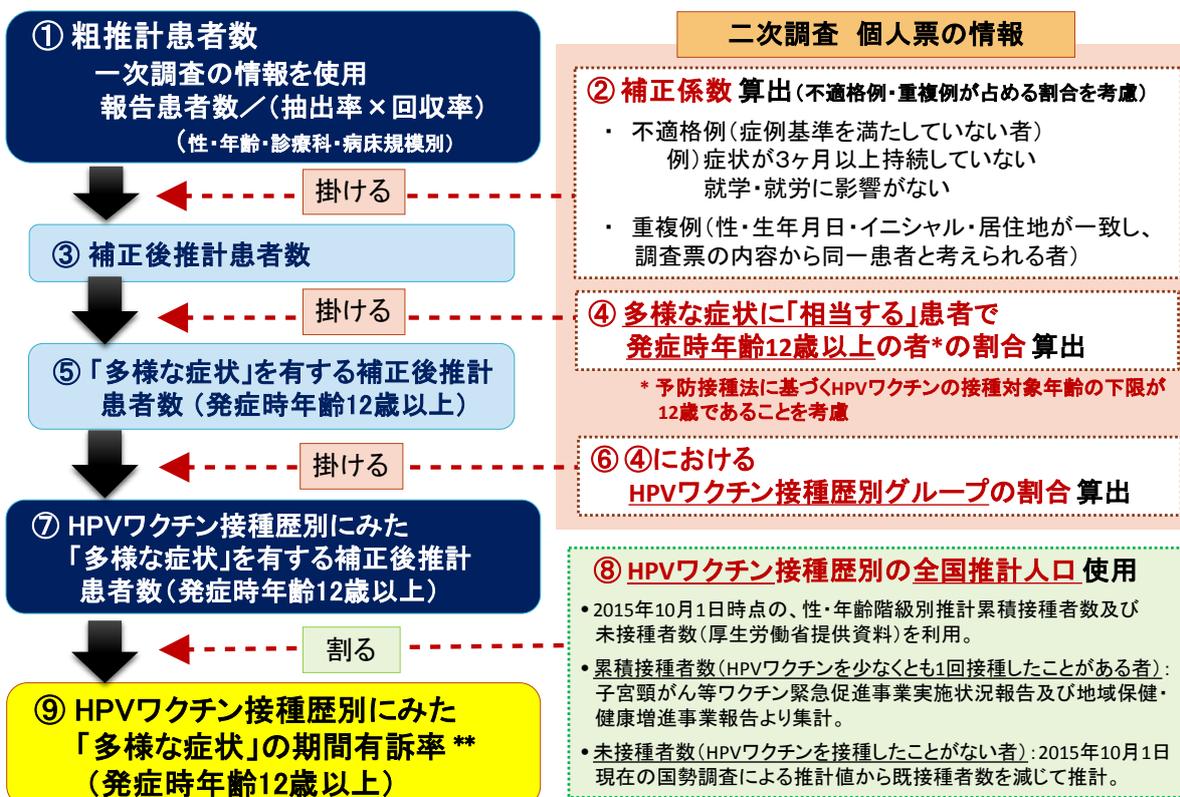
1. 川村孝, 編集: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル (第 2 版). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 2006.
2. 厚生労働省. 第 23 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会 平成 28 年度第 9 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 4「全国疫学調査 (子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究)」 pp 20-21, 2016. <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000147016.pdf> (2017.3.31 アクセス)
3. 福島若葉, 原めぐみ, 喜多村祐里, 他. 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. 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, 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 9-20, 2017.
4. 福島若葉, 橋本修二, 坂井孝司, 他. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 (一次調査の中間集計結果および二次調査の進捗状況). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 23-29, 2017.
5. 黒沢美智子. 我が国の重症薬疹の疫学. アレルギー・免疫 2014;21(8):

- 1197-1207.
6. Kuriyama N, Miyajima M, Nakajima M, et al. Nationwide hospital-based survey of idiopathic normal pressure hydrocephalus in Japan: Epidemiological and clinical characteristics. *Brain Behav.* 2017;7(3):e00635.
  7. 橋本修二, 川戸美由紀, 玉腰暁子, 他. 難病の全国疫学調査の方法に関する検討: 最近の調査・回収状況. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 3-10, 2017.
  8. 福島若葉, 橋本修二, 植田光晴, 他. アミロイドシスの全国疫学調査 (一次調査の中間集計結果および二次調査の進捗状況). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 11-22, 2017.
  9. 大藤さとこ, 古市好宏, 森安史典, 他. 門脈血行異常症の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp 31-33, 2017.
  10. 中村好一, 廣田良夫, 監修: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル (第 3 版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班, 2017. [http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual\\_2017.pdf](http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf)(2017.3.31 アクセス)
  11. Hashimoto S, Fukutomi K, Nagai M, et al. Response bias in the nationwide epidemiological survey of an intractable disease in Japan. *J Epidemiol* 1991;1(1):27-30.
  12. Hashimoto S, Kawado M, Kawamura T, et al. Effect of non-response bias on the numbers of patients with intractable diseases estimated based on nationwide epidemiological surveys of Japan. *Fujita Medical Journal* 2016;2(3):55-8.
  13. 厚生労働省. 副反応追跡調査結果について. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/chousa/index.html> (2017.3.31 アクセス)
- 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

表 1. 「HPV ワクチン接種後に生じたと思われる症状と同様の多様な症状」に相当するか否かの判断方法：  
 取り扱い①と取り扱い②

調査票の回答内容			判断 (多様な症状の相当有無)	
記載の傷病名で 調査期間の症状を 主治医がおおよそ 説明できるか	主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名 (別表は実際の傷病名一覧)		取り扱い ①	取り扱い ②
説明できない	—	別表1	相当する	相当する
説明できる	「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されているもの 例) 自己免疫脳症(HPVワクチン接種による)、 HPVワクチン関連神経免疫異常症候群、等	別表2	相当する	相当する
	「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されていない	HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患 * 例) 全身性エリテマトーデス、 関節リウマチ、てんかん 等	別表3	相当しない
	上記以外 例) 起立性調節障害、 適応障害、 身体表現性障害、等	別表4	相当しない	相当する
不明	—	別表5	不明	不明

\* 主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名のみを列挙したリストに基づき、研究班班員(臨床医)が独立して判断し(個々の症例のその他の臨床疫学情報は一切考慮しない)、全員が一致して「HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患」と判断したものの。



\*\* 期間: 2015年7月~12月

図 1. 推計患者数および期間有訴率の算出フロー (すべて性・年齢階級別に計算)

表 2. 【一次調査】対象数, 抽出数 (抽出率), 回収数 (回収率), 報告患者数

診療科	層	診療科数			報告患者数 (男女計)	報告患者数 (男子)	報告患者数 (女子)
		対象数	抽出数(抽出率, %)*1	回収数(回収率, %)*2			
小児科	大学病院	119	119 (100.0)	94 (79.0)	209	67	142
	500床以上	226	226 (100.0)	175 (77.4)	86	40	46
	400~499床	223	223 (100.0)	176 (78.9)	103	45	58
	300~399床	340	340 (100.0)	245 (72.1)	176	53	123
	200~299床	323	323 (100.0)	232 (71.8)	62	12	50
	100~199床	641	308 (48.0)	190 (61.7)	51	25	26
	99床以下	724	356 (49.2)	182 (51.1)	2	1	1
	小計	2,596	1,895 (73.0)	1,294 (68.3)	689	243	446
神経内科	大学病院	127	127 (100.0)	94 (74.0)	105	26	79
	500床以上	207	207 (100.0)	140 (67.6)	34	3	31
	400~499床	177	177 (100.0)	108 (61.0)	23	6	17
	300~399床	274	274 (100.0)	159 (58.0)	14	0	14
	200~299床	294	294 (100.0)	154 (52.4)	17	5	12
	100~199床	611	303 (49.6)	167 (55.1)	6	3	3
	99床以下	299	147 (49.2)	74 (50.3)	24	16	8
	小計	1,989	1,529 (76.9)	896 (58.6)	223	59	164
ペイン クリニック	大学病院	83	83 (100.0)	70 (84.3)	71	13	58
	500床以上	68	68 (100.0)	57 (83.8)	9	3	6
	400~499床	40	40 (100.0)	27 (67.5)	4	1	3
	300~399床	48	48 (100.0)	37 (77.1)	2	0	2
	200~299床	22	22 (100.0)	20 (90.9)	2	0	2
	100~199床	35	18 (51.4)	13 (72.2)	2	1	1
	99床以下	23	12 (52.2)	6 (50.0)	1	0	1
	小計	319	291 (91.2)	230 (79.0)	91	18	73
産婦人科	大学病院	95	95 (100.0)	79 (83.2)	2	0	2
	500床以上	228	228 (100.0)	176 (77.2)	2	0	2
	400~499床	213	213 (100.0)	161 (75.6)	2	0	2
	300~399床	316	316 (100.0)	220 (69.6)	4	0	4
	200~299床	270	270 (100.0)	172 (63.7)	0	0	0
	100~199床	397	193 (48.6)	121 (62.7)	4	0	4
	99床以下	342	171 (50.0)	108 (63.2)	2	0	2
	小計	1,861	1,486 (79.8)	1,037 (69.8)	16	0	16
整形外科	大学病院	129	129 (100.0)	103 (79.8)	36	13	23
	500床以上	261	261 (100.0)	177 (67.8)	28	13	15
	400~499床	254	254 (100.0)	173 (68.1)	20	7	13
	300~399床	429	429 (100.0)	288 (67.1)	5	2	3
	200~299床	535	535 (100.0)	322 (60.2)	23	14	9
	100~199床	1,577	786 (49.8)	482 (61.3)	28	13	15
	99床以下	1,595	792 (49.7)	404 (51.0)	24	15	9
	小計	4,780	3,186 (66.7)	1,949 (61.2)	164	77	87
内科 (消化器疾患 担当)	大学病院	139	139 (100.0)	102 (73.4)	3	1	2
	500床以上	311	311 (100.0)	177 (56.9)	2	1	1
	400~499床	348	348 (100.0)	196 (56.3)	1	0	1
	300~399床	619	619 (100.0)	312 (50.4)	33	6	27
	200~299床	937	937 (100.0)	486 (51.9)	27	8	19
	100~199床	2,438	1,211 (49.7)	671 (55.4)	3	2	1
	99床以下	2,671	1,326 (49.6)	772 (58.2)	31	22	9
	小計	7,463	4,891 (65.5)	2,716 (55.5)	100	40	60

\*1: 抽出率=抽出数/対象数、\*2: 回収率=回収数/抽出数

(続く)

表 2 (続き) . 【一次調査】対象数, 抽出数 (抽出率), 回収数 (回収率), 報告患者数

診療科	層	診療科数			報告患者数 (男女計)	報告患者数 (男子)	報告患者数 (女子)
		対象数	抽出数 (抽出率, %)*1	回収数 (回収率, %)*2			
内科 (リウマチ性 疾患担当)	大学病院	120	120 (100.0)	95 (79.2)	27	7	20
	500床以上	77	77 (100.0)	58 (75.3)	4	1	3
	400~499床	64	64 (100.0)	38 (59.4)	6	1	5
	300~399床	85	85 (100.0)	41 (48.2)	0	0	0
	200~299床	122	122 (100.0)	63 (51.6)	1	0	1
	100~199床	315	158 (50.2)	98 (62.0)	6	2	4
	99床以下	298	148 (49.7)	76 (51.4)	0	0	0
	小計	1,081	774 (71.6)	469 (60.6)	44	11	33
総合診療科	大学病院	85	85 (100.0)	56 (65.9)	12	3	9
	500床以上	76	76 (100.0)	42 (55.3)	0	0	0
	400~499床	37	37 (100.0)	20 (54.1)	1	0	1
	300~399床	43	43 (100.0)	24 (55.8)	1	0	1
	200~299床	19	19 (100.0)	8 (42.1)	0	0	0
	100~199床	51	26 (51.0)	15 (57.7)	3	2	1
	99床以下	15	7 (46.7)	3 (42.9)	0	0	0
	小計	326	293 (89.9)	168 (57.3)	17	5	12
脳神経外科	大学病院	125	125 (100.0)	95 (76.0)	42	21	21
	500床以上	237	237 (100.0)	157 (66.2)	15	9	6
	400~499床	214	214 (100.0)	144 (67.3)	2	0	2
	300~399床	339	339 (100.0)	206 (60.8)	12	9	3
	200~299床	345	345 (100.0)	203 (58.8)	20	12	8
	100~199床	677	336 (49.6)	168 (50.0)	10	2	8
	99床以下	416	207 (49.8)	99 (47.8)	0	0	0
	小計	2,353	1,803 (76.6)	1,072 (59.5)	101	53	48
精神科・ 心療内科	大学病院	128	128 (100.0)	91 (71.1)	473	196	277
	500床以上	256	256 (100.0)	144 (56.3)	77	19	58
	400~499床	258	258 (100.0)	145 (56.2)	119	51	68
	300~399床	381	381 (100.0)	194 (50.9)	75	26	49
	200~299床	562	562 (100.0)	287 (51.1)	129	51	78
	100~199床	747	371 (49.7)	202 (54.4)	38	18	20
	99床以下	225	110 (48.9)	58 (52.7)	5	3	2
	小計	2,557	2,066 (80.8)	1,121 (54.3)	916	364	552
特別階層	特別階層	88	88 (100.0)	85 (96.6)	194	33	161
	小計	88	88 (100.0)	85 (96.6)	194	33	161
合計	大学病院	1,150	1,150 (100.0)	879 (76.4)	980	347	633
	500床以上	1,947	1,947 (100.0)	1,303 (66.9)	257	89	168
	400~499床	1,828	1,828 (100.0)	1,188 (65.0)	281	111	170
	300~399床	2,874	2,874 (100.0)	1,726 (60.1)	322	96	226
	200~299床	3,429	3,429 (100.0)	1,947 (56.8)	281	102	179
	100~199床	7,489	3,710 (49.5)	2,127 (57.3)	151	68	83
	99床以下	6,608	3,276 (49.6)	1,782 (54.4)	89	57	32
	特別階層	88	88 (100.0)	85 (96.6)	194	33	161
	合計	25,413	18,302 (72.0)	11,037 (60.3)	2,555	903	1,652

\*1: 抽出率=抽出数/対象数、 \*2: 回収率=回収数/抽出数

表 3. 【一次調査】性・年齢別報告患者数

診療科	年齢	n (%) *		
		男女計	男子	女子
小児科	12歳	97 (14.1)	34 (14.0)	63 (14.1)
	13歳	155 (22.5)	71 (29.2)	84 (18.8)
	14歳	169 (24.5)	61 (25.1)	108 (24.2)
	15歳	135 (19.6)	45 (18.5)	90 (20.2)
	16歳	72 (10.4)	20 (8.2)	52 (11.7)
	17歳	41 (6.0)	9 (3.7)	32 (7.2)
	18歳	20 (2.9)	3 (1.2)	17 (3.8)
	小計	689 (100.0)	243 (100.0)	446 (100.0)
神経内科	12歳	3 (1.3)	2 (3.4)	1 (0.6)
	13歳	7 (3.1)	3 (5.1)	4 (2.4)
	14歳	16 (7.2)	9 (15.3)	7 (4.3)
	15歳	28 (12.6)	10 (16.9)	18 (11.0)
	16歳	51 (22.9)	10 (16.9)	41 (25.0)
	17歳	58 (26.0)	7 (11.9)	51 (31.1)
	18歳	60 (26.9)	18 (30.5)	42 (25.6)
	小計	223 (100.0)	59 (100.0)	164 (100.0)
ペイン クリニック	12歳	3 (3.3)	1 (5.6)	2 (2.7)
	13歳	8 (8.8)	3 (16.7)	5 (6.8)
	14歳	10 (11.0)	3 (16.7)	7 (9.6)
	15歳	11 (12.1)	3 (16.7)	8 (11.0)
	16歳	19 (20.9)	3 (16.7)	16 (21.9)
	17歳	21 (23.1)	4 (22.2)	17 (23.3)
	18歳	19 (20.9)	1 (5.6)	18 (24.7)
	小計	91 (100.0)	18 (100.0)	73 (100.0)
産婦人科	12歳	0 (0.0)	0 -	0 (0.0)
	13歳	1 (6.3)	0 -	1 (6.3)
	14歳	0 (0.0)	0 -	0 (0.0)
	15歳	3 (18.8)	0 -	3 (18.8)
	16歳	3 (18.8)	0 -	3 (18.8)
	17歳	6 (37.5)	0 -	6 (37.5)
	18歳	3 (18.8)	0 -	3 (18.8)
	小計	16 (100.0)	0 -	16 (100.0)
整形外科	12歳	20 (12.2)	11 (14.3)	9 (10.3)
	13歳	21 (12.8)	7 (9.1)	14 (16.1)
	14歳	26 (15.9)	13 (16.9)	13 (14.9)
	15歳	27 (16.5)	12 (15.6)	15 (17.2)
	16歳	23 (14.0)	15 (19.5)	8 (9.2)
	17歳	26 (15.9)	11 (14.3)	15 (17.2)
	18歳	21 (12.8)	8 (10.4)	13 (14.9)
	小計	164 (100.0)	77 (100.0)	87 (100.0)
内科 (消化器疾患 担当)	12歳	7 (7.0)	4 (10.0)	3 (5.0)
	13歳	4 (4.0)	3 (7.5)	1 (1.7)
	14歳	9 (9.0)	6 (15.0)	3 (5.0)
	15歳	17 (17.0)	6 (15.0)	11 (18.3)
	16歳	22 (22.0)	9 (22.5)	13 (21.7)
	17歳	27 (27.0)	7 (17.5)	20 (33.3)
	18歳	14 (14.0)	5 (12.5)	9 (15.0)
	小計	100 (100.0)	40 (100.0)	60 (100.0)

\* 小計に対する割合(%)

(続く)

表3 (続き) . 【一次調査】性・年齢別報告患者数

診療科	年齢	n (%) *		
		男女計	男子	女子
内科 (リウマチ性 疾患担当)	12歳	2 (4.5)	1 (9.1)	1 (3.0)
	13歳	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (6.1)
	14歳	2 (4.5)	1 (9.1)	1 (3.0)
	15歳	4 (9.1)	2 (18.2)	2 (6.1)
	16歳	12 (27.3)	2 (18.2)	10 (30.3)
	17歳	15 (34.1)	2 (18.2)	13 (39.4)
	18歳	7 (15.9)	3 (27.3)	4 (12.1)
	小計	44 (100.0)	11 (100.0)	33 (100.0)
総合診療科	12歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	13歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	14歳	1 (5.9)	1 (20.0)	0 (0.0)
	15歳	1 (5.9)	1 (20.0)	0 (0.0)
	16歳	4 (23.5)	0 (0.0)	4 (33.3)
	17歳	7 (41.2)	2 (40.0)	5 (41.7)
	18歳	4 (23.5)	1 (20.0)	3 (25.0)
	小計	17 (100.0)	5 (100.0)	12 (100.0)
脳神経外科	12歳	8 (7.9)	2 (3.8)	6 (12.5)
	13歳	18 (17.8)	11 (20.8)	7 (14.6)
	14歳	14 (13.9)	10 (18.9)	4 (8.3)
	15歳	17 (16.8)	9 (17.0)	8 (16.7)
	16歳	12 (11.9)	9 (17.0)	3 (6.3)
	17歳	16 (15.8)	7 (13.2)	9 (18.8)
	18歳	16 (15.8)	5 (9.4)	11 (22.9)
	小計	101 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)
精神科・ 心療内科	12歳	73 (8.0)	35 (9.6)	38 (6.9)
	13歳	85 (9.3)	39 (10.7)	46 (8.3)
	14歳	129 (14.1)	56 (15.4)	73 (13.2)
	15歳	147 (16.0)	59 (16.2)	88 (15.9)
	16歳	170 (18.6)	57 (15.7)	113 (20.5)
	17歳	173 (18.9)	64 (17.6)	109 (19.7)
	18歳	139 (15.2)	54 (14.8)	85 (15.4)
	小計	916 (100.0)	364 (100.0)	552 (100.0)
特別階層	12歳	14 (7.2)	9 (27.3)	5 (3.1)
	13歳	19 (9.8)	13 (39.4)	6 (3.7)
	14歳	18 (9.3)	3 (9.1)	15 (9.3)
	15歳	24 (12.4)	3 (9.1)	21 (13.0)
	16歳	49 (25.3)	1 (3.0)	48 (29.8)
	17歳	40 (20.6)	2 (6.1)	38 (23.6)
	18歳	30 (15.5)	2 (6.1)	28 (17.4)
	小計	194 (100.0)	33 (100.0)	161 (100.0)
合計	12歳	227 (8.9)	99 (11.0)	128 (7.7)
	13歳	320 (12.5)	150 (16.6)	170 (10.3)
	14歳	394 (15.4)	163 (18.1)	231 (14.0)
	15歳	414 (16.2)	150 (16.6)	264 (16.0)
	16歳	437 (17.1)	126 (14.0)	311 (18.8)
	17歳	430 (16.8)	115 (12.7)	315 (19.1)
	18歳	333 (13.0)	100 (11.1)	233 (14.1)
	小計	2,555 (100.0)	903 (100.0)	1,652 (100.0)

\* 小計に対する割合(%)

表 4. 【一次調査】 報告患者数別にみた回収診療科数

診療科	回収 診療科数	患者なし 診療科数	患者あり 診療科数	患者あり診療科の報告数内訳							
				1～4	5～9	10～19	20～29	30～39	40～49	50～99	100 以上*
小児科	1,294	1,163	131	96	14	16	0	3	1	1	0
神経内科	896	832	64	52	7	3	1	0	1	0	0
ペインクリニック	230	192	38	33	3	2	0	0	0	0	0
産婦人科	1,037	1,025	12	12	0	0	0	0	0	0	0
整形外科	1,949	1,910	39	29	5	3	2	0	0	0	0
内科(消化器疾患担当)	2,716	2,687	29	24	2	1	2	0	0	0	0
内科(リウマチ性疾患担当)	469	451	18	15	2	1	0	0	0	0	0
総合診療科	168	157	11	11	0	0	0	0	0	0	0
脳神経外科	1,072	1,036	36	28	7	1	0	0	0	0	0
精神科・心療内科	1,121	1,024	97	55	18	12	5	4	1	1	1
特別階層	85	52	33	25	3	2	1	1	1	0	0
<b>計</b>	<b>11,037</b>	<b>10,529</b>	<b>508</b>	<b>380</b>	<b>61</b>	<b>41</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>1</b>

\* 最大の報告患者数は 136 人.

表 5. 【患者数・有訴率の推計】 一次調査の報告患者数, 粗推計患者数, 補正係数, 補正後推計患者数

	一次調査の 報告患者数*	一次調査の 情報から 推計した 粗推計患者数**	二次調査の 情報から 算出した 補正係数	全体	発症時年齢 12 歳以上 に 限定	補正後推計患者数						
						発症時年齢 12 歳以上に限定 + 「多様な症状」の取り扱い①			発症時年齢 12 歳以上に限定 + 「多様な症状」の取り扱い②			
						「多様な 症状」に 相当しない	「多様な 症状」に 相当する	不明	「多様な 症状」に 相当しない	「多様な 症状」に 相当する	不明	
<b>男子</b>												
12 歳	99	228	0.69	157	58	46	8	4	0	54	4	
13 歳	150	345	0.63	217	169	152	17	0	17	152	0	
14 歳	163	375	0.62	233	191	178	4	8	8	174	8	
15 歳	150	345	0.58	200	180	160	9	9	0	171	9	
16 歳	126	290	0.56	162	139	122	11	6	6	128	6	
17 歳	115	265	0.40	106	89	77	12	0	9	80	0	
18 歳	100	230	0.46	106	89	67	17	5	0	84	5	
<b>12-18 歳</b>	<b>903</b>	<b>2,079</b>	<b>0.57</b>	<b>1,185</b>	<b>901</b>	<b>793</b>	<b>81</b>	<b>36</b>	<b>45</b>	<b>829</b>	<b>36</b>	
<b>女子</b>												
12 歳	128	295	0.59	174	45	34	11	0	0	45	0	
13 歳	170	391	0.60	235	141	128	13	0	0	141	0	
14 歳	231	532	0.68	362	279	232	39	8	3	268	8	
15 歳	264	608	0.56	340	292	231	44	18	15	260	18	
16 歳	311	716	0.59	422	376	214	147	15	11	350	15	
17 歳	315	725	0.58	421	375	229	120	26	15	334	26	
18 歳	233	536	0.51	273	235	157	63	14	14	207	14	
<b>12-18 歳</b>	<b>1,652</b>	<b>3,804</b>	<b>0.59</b>	<b>2,244</b>	<b>1,728</b>	<b>1,227</b>	<b>415</b>	<b>86</b>	<b>52</b>	<b>1,590</b>	<b>86</b>	

注) 12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\* 表 3 から再掲。

\*\* 報告患者数 / (抽出率 × 回収率)。各々の性・年齢階級において、診療科・病床規模別に算出した合計値を記載。

表 6. 【患者数・有訴率の推計】 「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月における期間有訴率（男女別，発症時年齢 12 歳以上に限定，「多様な症状」の取り扱い①②）

	「多様な症状」を有する 補正後推計患者数	「多様な症状」の 期間有訴率算出のための 全国推計人口 *	「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月における 期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>男子，発症時年齢 12 歳以上に限定</b>			
<b>「多様な症状」の取り扱い①</b>			
12 歳	8	556,400	1.4
13 歳	17	558,000	3.0
14 歳	4	592,000	0.7
15 歳	9	610,100	1.5
16 歳	11	595,300	1.8
17 歳	12	609,000	2.0
18 歳	17	583,100	2.9
<b>12～18 歳</b>	<b>81</b>	<b>4,103,900</b>	<b>2.0</b>
<b>「多様な症状」の取り扱い②</b>			
12 歳	54	556,400	9.7
13 歳	152	558,000	27.2
14 歳	174	592,000	29.4
15 歳	171	610,100	28.0
16 歳	128	595,300	21.5
17 歳	80	609,000	13.1
18 歳	84	583,100	14.4
<b>12～18 歳</b>	<b>829</b>	<b>4,103,900</b>	<b>20.2</b>
<b>女子，発症時年齢 12 歳以上に限定</b>			
<b>「多様な症状」の取り扱い①</b>			
12 歳	11	539,100	2.0
13 歳	13	551,700	2.4
14 歳	39	563,800	6.9
15 歳	44	572,400	7.7
16 歳	147	573,800	25.6
17 歳	120	576,700	20.8
18 歳	63	563,400	11.2
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>3,940,900</b>	<b>10.5</b>
<b>「多様な症状」の取り扱い②</b>			
12 歳	45	539,100	8.3
13 歳	141	551,700	25.6
14 歳	268	563,800	47.5
15 歳	260	572,400	45.4
16 歳	350	573,800	61.0
17 歳	334	576,700	57.9
18 歳	207	563,400	36.7
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>3,940,900</b>	<b>40.3</b>

注) 12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\* 国勢調査による 2015 年 10 月 1 日現在の推計値。

表 7. 【患者数・有訴率の推計】「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月における期間有訴率（女子，発症時年齢 12 歳以上に限定，HPV ワクチン接種歴別，多様な症状の取り扱い①）

	「多様な症状」を有する補正後推計患者数 *1 (接種状況にかかわらず)	各年齢階級に占める接種状況の割合	接種状況別にみた「多様な症状」を有する補正後推計患者数	「多様な症状」の期間有訴率算出のための全国推計人口 *2	接種状況別にみた「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月における期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>女子，発症時年齢 12 歳以上に限定</b>					
<b>A 群:HPV ワクチン接種歴なし</b>					
12 歳	11	0.67	7	538,560	1.3
13 歳	13	1.00	13	547,674	2.4
14 歳	39	0.45	18	529,181	3.4
15 歳	44	0.20	9	326,595	2.8
16 歳	147	0.03	4	148,324	2.7
17 歳	120	0.00	0	142,375	0.0
18 歳	63	0.15	9	105,868	8.5
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>0.16</b>	<b>66</b>	<b>2,338,577</b>	<b>2.8</b>
<b>B 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種前に発症</b>					
12 歳	11	0.00	0	540	0.0
13 歳	13	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	39	0.00	0	34,619	0.0
15 歳	44	0.00	0	245,805	0.0
16 歳	147	0.00	0	425,476	0.0
17 歳	120	0.00	0	434,325	0.0
18 歳	63	0.00	0	457,532	0.0
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>0.00</b>	<b>0</b>	<b>1,602,323</b>	<b>0.0</b>
<b>C 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症</b>					
12 歳	11	0.00	0	540	0.0
13 歳	13	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	39	0.36	14	34,619	40.4
15 歳	44	0.50	22	245,805	9.0
16 歳	147	0.86	126	425,476	29.6
17 歳	120	0.89	107	434,325	24.6
18 歳	63	0.69	43	457,532	9.4
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>0.70</b>	<b>291</b>	<b>1,602,323</b>	<b>18.2</b>
<b>D 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明</b>					
12 歳	11	0.00	0	540	0.0
13 歳	13	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	39	0.00	0	34,619	0.0
15 歳	44	0.00	0	245,805	0.0
16 歳	147	0.03	4	425,476	0.9
17 歳	120	0.04	5	434,325	1.2
18 歳	63	0.00	0	457,532	0.0
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>0.02</b>	<b>8</b>	<b>1,602,323</b>	<b>0.5</b>
<b>E 群:HPV ワクチン接種歴不明</b>					
12 歳	11	0.33	4	—	—
13 歳	13	0.00	0	—	—
14 歳	39	0.18	7	—	—
15 歳	44	0.30	13	—	—
16 歳	147	0.07	10	—	—
17 歳	120	0.07	8	—	—
18 歳	63	0.15	9	—	—
<b>12～18 歳</b>	<b>415</b>	<b>0.13</b>	<b>54</b>	<b>—</b>	<b>—</b>

注) 12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\*1 表 5 あるいは表 6 より再掲。

\*2 2015 年 10 月 1 日時点の、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数(厚生労働省提供資料)を利用。累積接種者数(HPV ワクチンを少なくとも 1 回接種したことがある者):子宮頸がん等ワクチン緊急促進事業実施状況報告及び地域保健・健康増進事業報告より集計。未接種者数(HPV ワクチンを接種したことがない者):2015 年 10 月 1 日現在の国勢調査による推計値から既接種者数を減じて推計。

表 8. 【患者数・有訴率の推計】「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月における期間有訴率（女子，発症時年齢 12 歳以上に限定，HPV ワクチン接種歴別，「多様な症状」の取り扱い②）

	「多様な症状」を 有する補正後 推計患者数 *1 (接種状況に かかわらず)	各年齢階級に 占める接種 状況の割合	接種状況別にみた 「多様な症状」を 有する補正後 推計患者数	「多様な症状」の 期間有訴率 算出のための 全国推計人口 *2	接種状況別にみた 「多様な症状」の 2015 年 7 月～12 月に おける期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>女子，発症時年齢 12 歳以上に限定</b>					
<b>A 群: HPV ワクチン接種歴なし</b>					
12 歳	45	0.67	30	538,560	5.6
13 歳	141	0.67	94	547,674	17.2
14 歳	268	0.47	126	529,181	23.8
15 歳	260	0.42	109	326,595	33.4
16 歳	350	0.09	32	148,324	21.6
17 歳	334	0.09	30	142,375	21.1
18 歳	207	0.17	35	105,868	33.1
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>0.30</b>	<b>477</b>	<b>2,338,577</b>	<b>20.4</b>
<b>B 群: HPV ワクチン接種歴あり+接種前に発症</b>					
12 歳	45	0.00	0	540	0.0
13 歳	141	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	268	0.00	0	34,619	0.0
15 歳	260	0.02	5	245,805	2.0
16 歳	350	0.01	4	425,476	0.9
17 歳	334	0.00	0	434,325	0.0
18 歳	207	0.00	0	457,532	0.0
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>0.01</b>	<b>16</b>	<b>1,602,323</b>	<b>1.0</b>
<b>C 群: HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症</b>					
12 歳	45	0.00	0	540	0.0
13 歳	141	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	268	0.08	21	34,619	60.7
15 歳	260	0.12	31	245,805	12.6
16 歳	350	0.48	168	425,476	39.5
17 歳	334	0.45	150	434,325	34.5
18 歳	207	0.55	114	457,532	24.9
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>0.28</b>	<b>445</b>	<b>1,602,323</b>	<b>27.8</b>
<b>D 群: HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明</b>					
12 歳	45	0.00	0	540	0.0
13 歳	141	0.00	0	4,026	0.0
14 歳	268	0.01	3	34,619	8.7
15 歳	260	0.03	8	245,805	3.3
16 歳	350	0.07	25	425,476	5.9
17 歳	334	0.07	23	434,325	5.3
18 歳	207	0.00	0	457,532	0.0
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>0.04</b>	<b>64</b>	<b>1,602,323</b>	<b>4.0</b>
<b>E 群: HPV ワクチン接種歴不明</b>					
12 歳	45	0.33	15	—	—
13 歳	141	0.33	47	—	—
14 歳	268	0.44	118	—	—
15 歳	260	0.41	107	—	—
16 歳	350	0.35	123	—	—
17 歳	334	0.39	130	—	—
18 歳	207	0.29	60	—	—
<b>12～18 歳</b>	<b>1,590</b>	<b>0.38</b>	<b>604</b>	<b>—</b>	<b>—</b>

注) 12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\*1 表 5 あるいは表 6 より再掲。

\*2 2015 年 10 月 1 日時点の、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数(厚生労働省提供資料)を利用。累積接種者数(HPV ワクチンを少なくとも 1 回接種したことがある者): 子宮頸がん等ワクチン緊急促進事業実施状況報告及び地域保健・健康増進事業報告より集計。未接種者数(HPV ワクチンを接種したことがない者): 2015 年 10 月 1 日現在の国勢調査による推計値から既接種者数を減じて推計。

表 9. 【患者数・有訴率の推計】 E 群「接種歴不明」の接種率を変化させた場合 (1) : E 群「接種歴不明」を全員 A 群「接種歴なし」と仮定した場合の\*1, A 群「接種歴なし」の有訴率 (「多様な症状」の取り扱い②)

	「多様な症状」を有する 補正後推計患者数	期間有訴率の分母 *2	「多様な症状」の期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>【A 群:HPV ワクチン接種歴なし】+【E 群:HPV ワクチン接種歴不明】</b>			
12 歳	45	538,560	8.4
13 歳	141	547,674	25.7
14 歳	244	529,181	46.1
15 歳	216	326,595	66.1
16 歳	155	148,324	104.5
17 歳	160	142,375	112.4
18 歳	95	105,868	89.7
<b>12~18 歳</b>	<b>1,081</b>	<b>2,338,577</b>	<b>46.2</b>
(参考:表 8 より再掲)			
<b>【A 群:HPV ワクチン接種歴なし】</b>			
12 歳	30	538,560	5.6
13 歳	94	547,674	17.2
14 歳	126	529,181	23.8
15 歳	109	326,595	33.4
16 歳	32	148,324	21.6
17 歳	30	142,375	21.1
18 歳	35	105,868	33.1
<b>12~18 歳</b>	<b>477</b>	<b>2,338,577</b>	<b>20.4</b>

注)12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\*1 すなわち, E 群「接種歴不明」の接種率を 0%と仮定。

\*2 2015 年 10 月 1 日時点の、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数(厚生労働省提供資料)を利用。

表 10. 【患者数・有訴率の推計】 E 群「接種歴不明」の接種率を変化させた場合 (2) : E 群「接種歴不明」を全員 C 群「接種歴あり+接種後発症」と仮定した場合の\*1, C 群「接種歴あり+接種後発症」の有訴率 (「多様な症状」の取り扱い②)

	「多様な症状」を有する 補正後推計患者数	期間有訴率の分母 *2	「多様な症状」の期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>【C 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症】+【E 群:HPV ワクチン接種歴不明】</b>			
12 歳	15	540	2777.8
13 歳	47	4,026	1167.4
14 歳	139	34,619	401.5
15 歳	138	245,805	56.1
16 歳	291	425,476	68.4
17 歳	280	434,325	64.5
18 歳	174	457,532	38.0
<b>12~18 歳</b>	<b>1,049</b>	<b>1,602,323</b>	<b>65.5</b>
(参考:表 8 より再掲)			
<b>【C 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症】</b>			
12 歳	0	540	0.0
13 歳	0	4,026	0.0
14 歳	21	34,619	60.7
15 歳	31	245,805	12.6
16 歳	168	425,476	39.5
17 歳	150	434,325	34.5
18 歳	114	457,532	24.9
<b>12~18 歳</b>	<b>445</b>	<b>1,602,323</b>	<b>27.8</b>

注)12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\*1 すなわち, E 群「接種歴不明」の接種率が 100%, かつ, E 群「接種歴不明」が全員接種後発症。

\*2 2015 年 10 月 1 日時点の、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数(厚生労働省提供資料)を利用。

表 11. 【患者数・有訴率の推計】 E 群「接種歴不明」の接種率を変化させた場合 (3) : E 群「接種歴不明」と D 群「接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」を全員 C 群「接種歴あり+接種後発症」と仮定した場合の\*1, C 群「接種歴あり+接種後発症」の有訴率 (「多様な症状」の取り扱い②)

	「多様な症状」を有する 推計患者数	期間有訴率の分母 *2	「多様な症状」の期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>【C 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症】+【D 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明】 +【E 群:HPV ワクチン接種歴不明】</b>			
12 歳	15	540	2777.8
13 歳	47	4,026	1167.4
14 歳	142	34,619	410.2
15 歳	146	245,805	59.4
16 歳	316	425,476	74.3
17 歳	303	434,325	69.8
18 歳	174	457,532	38.0
<b>12~18 歳</b>	<b>1,113</b>	<b>1,602,323</b>	<b>69.5</b>

(参考:表 8 より再掲・再計算)

	「多様な症状」を有する 推計患者数	期間有訴率の分母 *2	「多様な症状」の期間有訴率 [人口 10 万人あたり]
<b>【C 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種後に発症】+【D 群:HPV ワクチン接種歴あり+接種と発症の前後関係不明】</b>			
12 歳	0	540	0
13 歳	0	4,026	0
14 歳	24	34,619	69.3
15 歳	39	245,805	15.9
16 歳	193	425,476	45.4
17 歳	173	434,325	39.8
18 歳	114	457,532	24.9
<b>12~18 歳</b>	<b>509</b>	<b>1,602,323</b>	<b>31.8</b>

注)12-18 歳の推計患者数は、数値の丸めの関係上、各年齢階級の推計患者数の合計と一致しない。

\*1 すなわち, E 群「接種歴不明」の接種率が 100%, かつ, E 群「接種歴不明」が全員接種後発症. さらに, D 群「接種歴あり+接種と発症の前後関係不明」を全員接種後発症と仮定.

\*2 2015 年 10 月 1 日時点の、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数(厚生労働省提供資料)を利用.

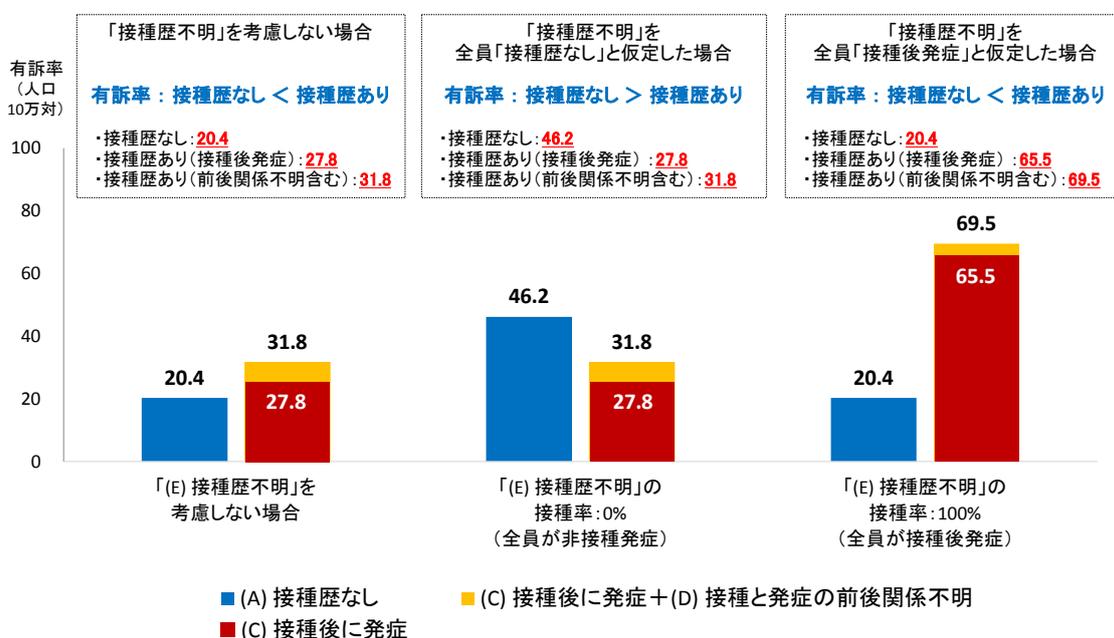


図 2. 「E 群:接種歴不明」の接種率を 0%あるいは 100%に変化させた場合の有訴率の変化 (表 9, 表 10, 表 11 のまとめ, 「多様な症状」の取り扱い②)

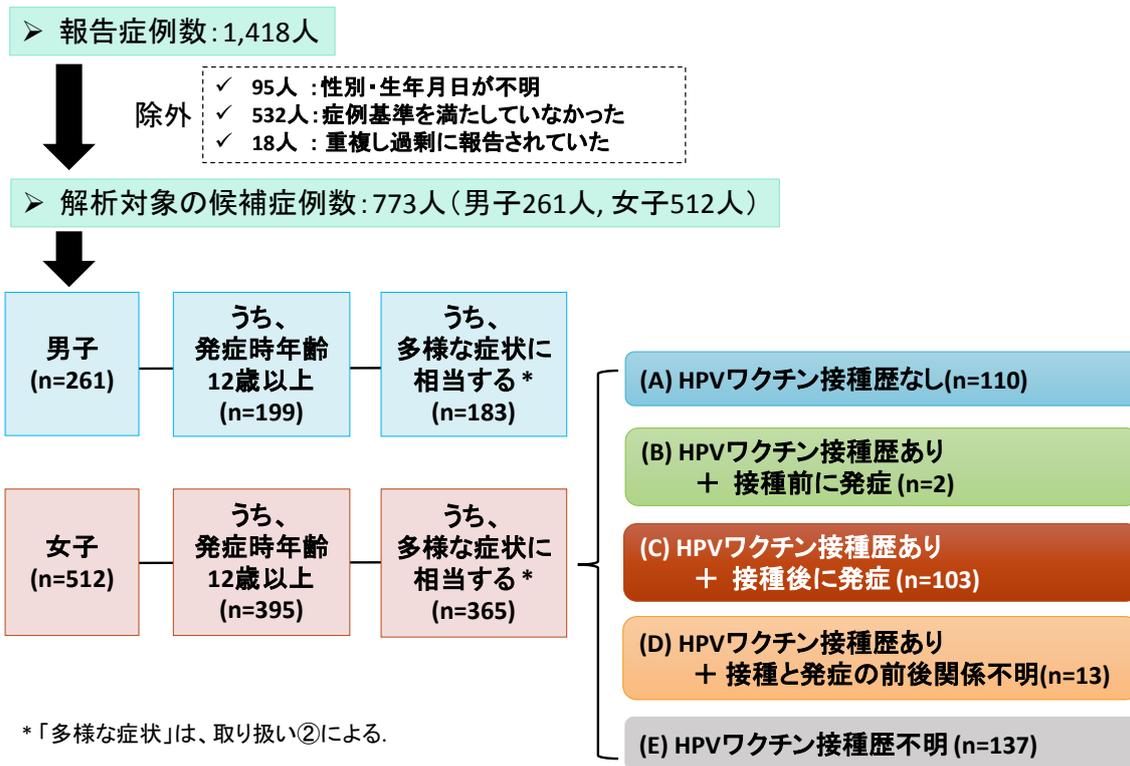


図 3. 【二次調査】報告症例の解析対象設定フロー（取り扱い②による「多様な症状」を有する者、発症時年齢 12 歳以上）。

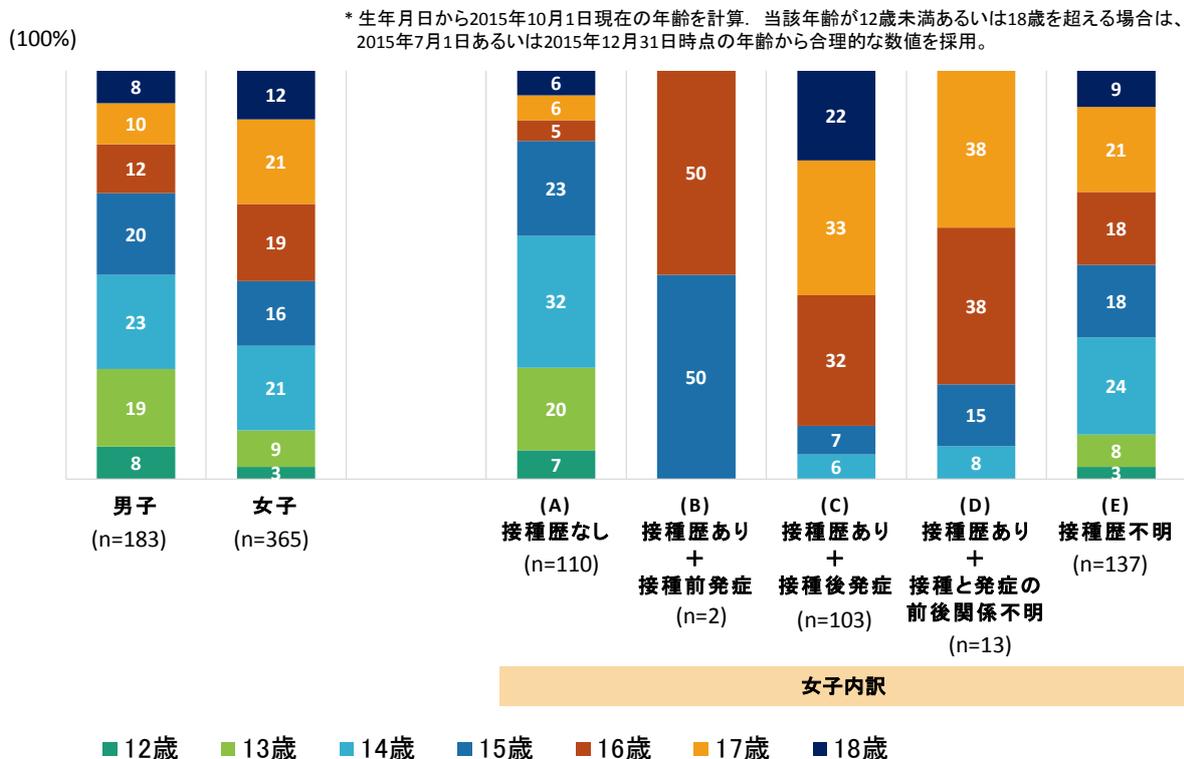


図 4. 【二次調査】報告症例の調査時年齢\* の分布（取り扱い②による「多様な症状」を有する者、発症時年齢 12 歳以上）

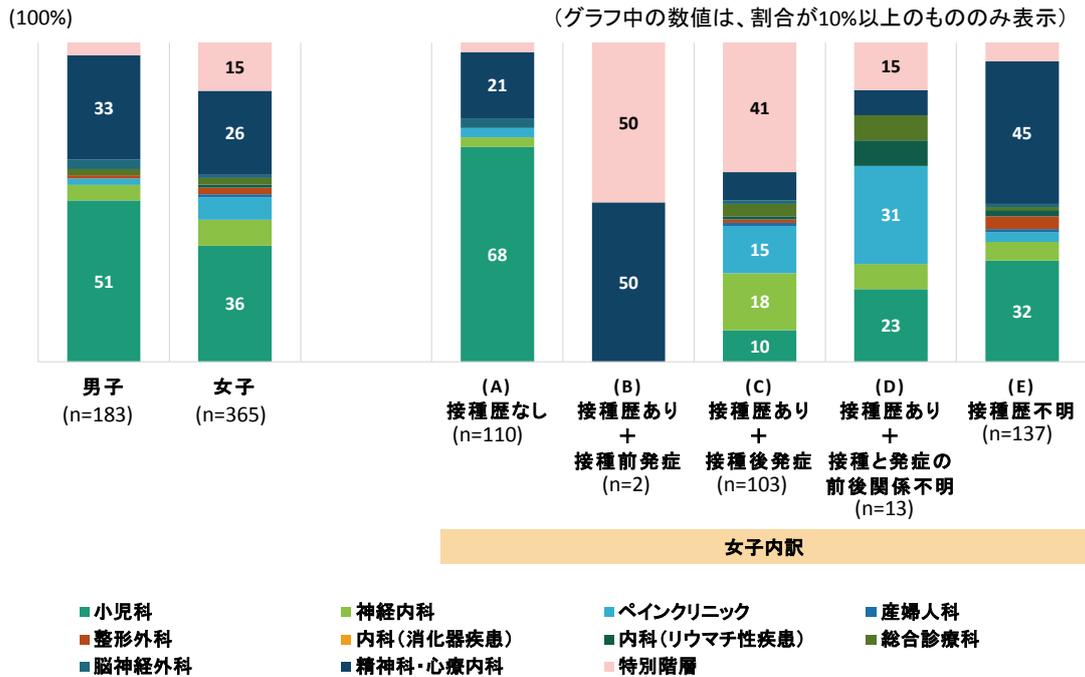


図 5. 【二次調査】報告症例の診療科の分布 (取り扱い②による「多様な症状」を有する者, 発症時年齢 12 歳以上)

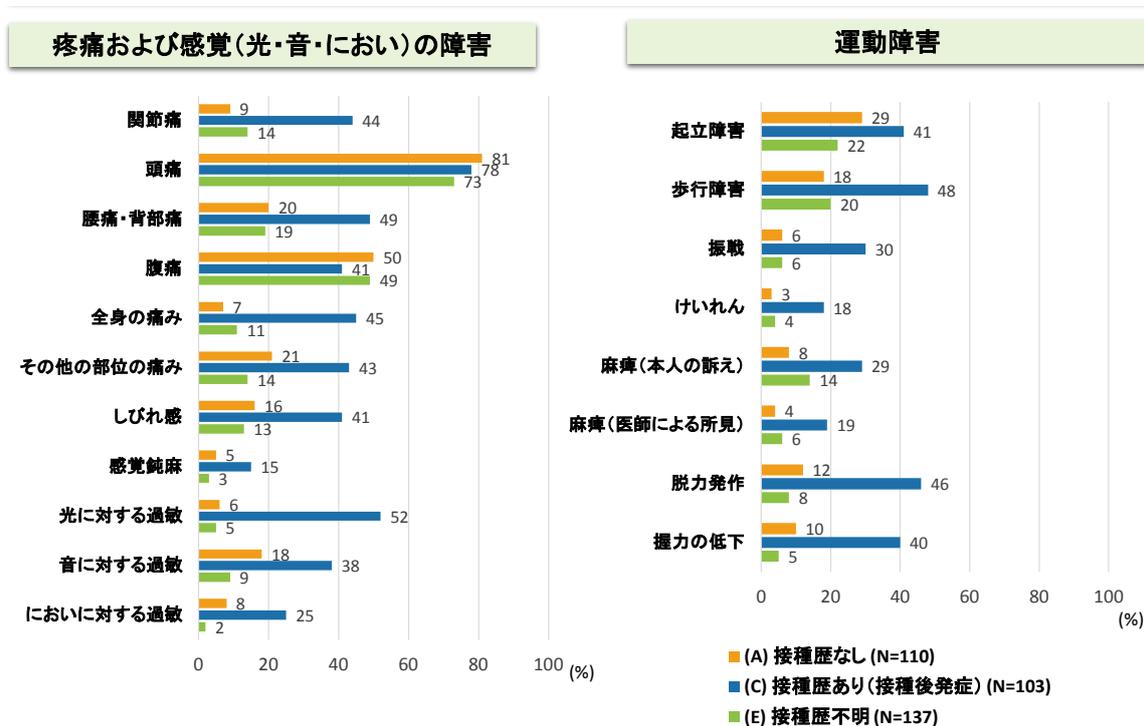


図 6. 【二次調査】報告症例の個別症状の割合 (1) (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上). グラフ中の割合 (%) は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出.

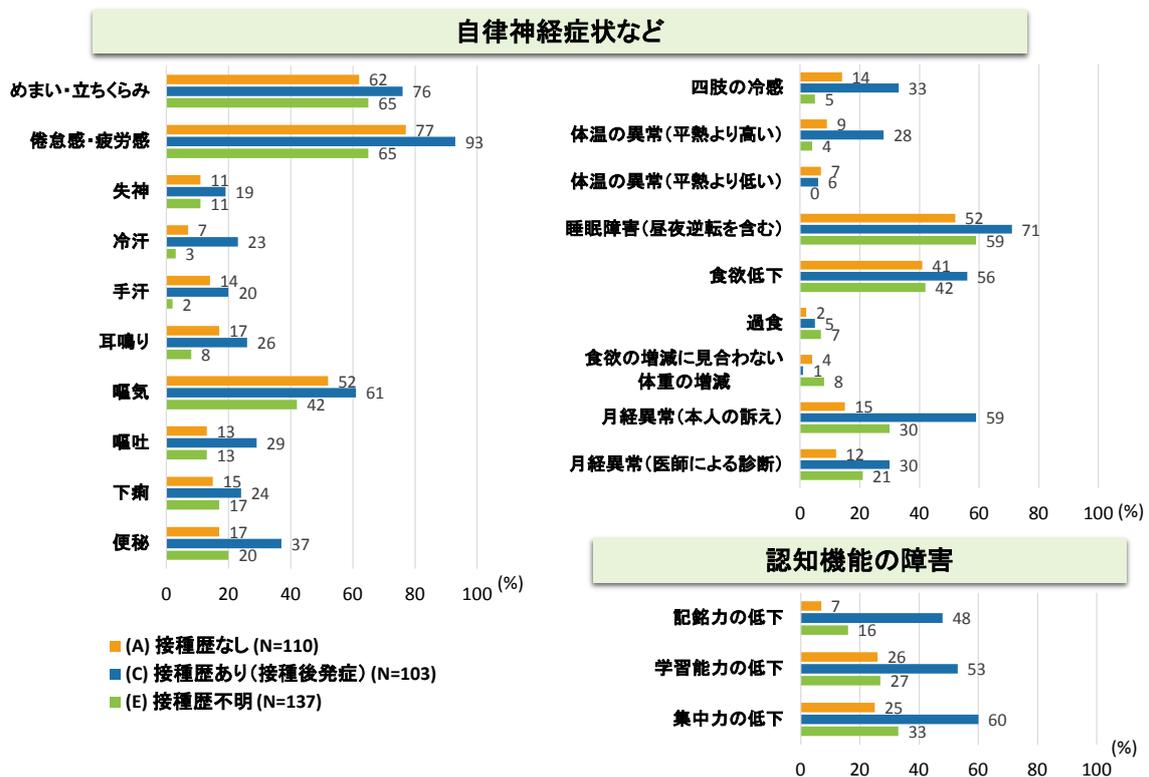


図 7. 【二次調査】報告症例の個別症状の割合 (2) (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上). グラフ中の割合 (%) は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出.

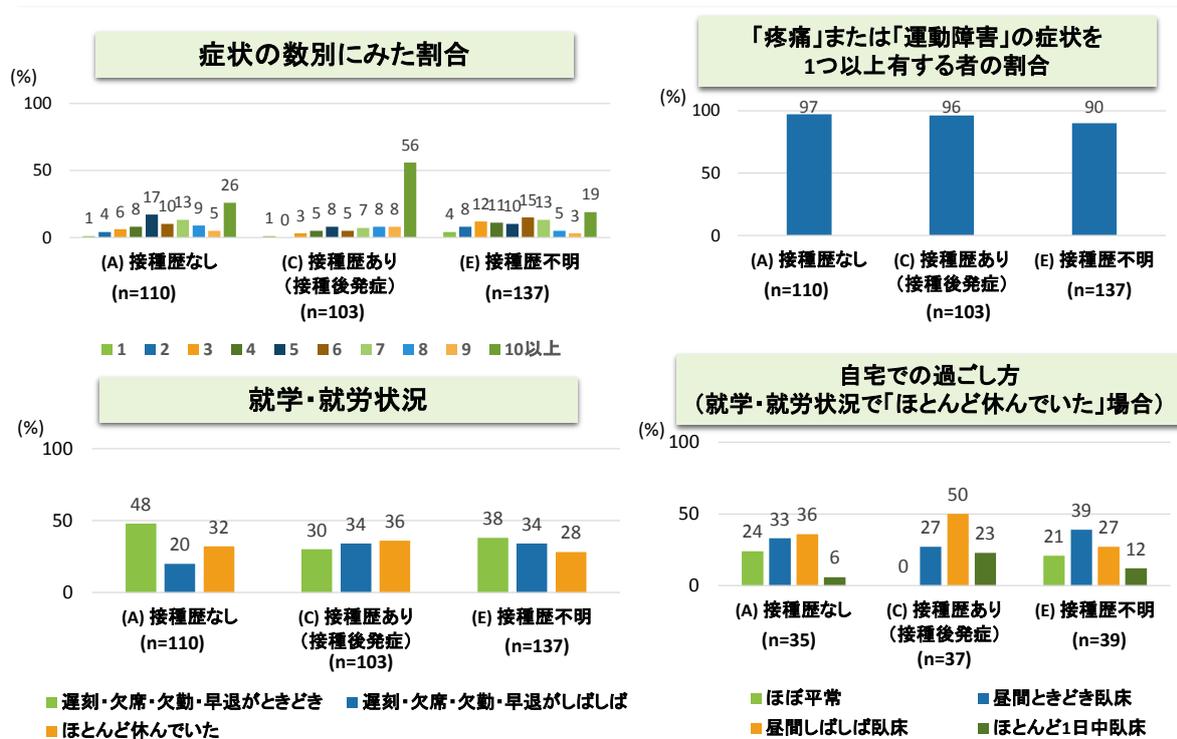


図 8. 【二次調査】報告症例の症状の全体的な傾向と、就学・就労状況 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上). グラフ中の割合 (%) は、各項目の有無が「不明」を除いた者を分母として算出.

表 12. 【患者数・有訴率の推計】 HPV ワクチン接種の有無別に「多様な症状」の有訴率を比較する際に考慮すべきバイアス

事象の出現時期 あるいは調査ステップ		主体	内容	接種歴なし 有訴率	接種歴あり 有訴率
1	ワクチン 接種	接種意思 決定	対象者	もともと症状がある人は接種を避ける。	↑ (a) ↓ (a)
2	症状発現	医療機関 受診	対象者	接種歴のある者は医療機関を受診しやすい。	→ ↑
3	症状発現	発現時期	調査者	接種後長期間経過後に発症した者も「接種歴あり」に分類される。	→ ↑
4	一次調査	調査対象 病院選択	調査者	診療所を対象外としたため、診療所受診者が把握されない。	↓ ↓
5	一次調査	回答率	回答者	接種歴のない有症状者のみが受診する医療機関が回答ハガキを返送しない。	↓ →
6	一次調査	質問票回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	接種歴のある者のみの調査と誤解して、接種歴のない有症状者を報告症例数に含めない。	↓ →
7	一次調査	質問票回答	回答者	接種歴のある者を診療しているにも関わらず、調査内容(対象年齢、対象症状等)に賛同できないという理由で、報告しない医療機関が存在する。	→ ↓ (b)
8	二次調査	回答率	回答者	接種歴のない有症状者のみが受診する医療機関が調査票を返送しない。	↓ →
9	二次調査	質問票回答	主治医 (カルテ 記載時) 回答者 (カルテ 閲覧時)	接種歴のある者が受診した際、その症状を、医学的に「説明できない」と判断しやすい。 もしくは、HPVワクチン接種と関連づけられた病名で「説明できる」と判断しやすい。	→ ↑ (c)
10	二次調査	質問票回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	カルテに記載された情報をもとに回答する調査であるため、カルテに、明確に「接種歴あり」と記載されていない場合、「接種歴不明」と回答しやすい。 (「接種歴なし」と明確に記載されていない限り「接種歴なし」と書くことを躊躇しやすい)	↓ →
11	二次調査	質問票回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	カルテに記載された情報をもとに回答する調査であるため、「接種歴のある者」で接種時期が明確に記載されていない場合、接種後発症と想定されたとしても「接種時期不明」と回答しやすい。	→ ↓

↓ 過小評価    ↑ 過大評価    → 影響なし

(a) 接種率が高くなるほどバイアス大 → 接種率が低い場合は影響小

(b) 複数医療機関受診者も多く存在すると考えられるため、他機関での報告で補てんされている可能性あり

(c) 「多様な症状」の取り扱い①(主治医回答に基づく)の有訴率推定結果に影響大

表 13. 【二次調査】HPV ワクチン接種の有無別に「多様な症状」の有訴者の特性を比較する際に考慮すべきバイアス

調査ステップ		主体	内容	接種歴なし 症状特性	接種歴あり 症状特性
1	二次調査 質問票 回答	対象者 (診察時)	接種者はワクチン接種に関連すると報告されている症状に、より注意を払う。	 影響なし	 症状多い
2	二次調査 質問票 回答	主治医 (カルテ 記載時)	医師が接種歴のある者を診察する場合、ワクチン接種に関連すると報告されている症状について、より詳細に問診をする。	 症状少ない	 症状多い

別表 1. 主治医が「記載の傷病名で症状を説明できない」と回答した者の傷病名（二次調査報告患者の集計, N=82, 男女計, 発症時年齢 12 歳以上）

主治医が「主病名」と回答した傷病名	人数
起立性調節障害、起立性調整障害、起立性低血圧	12
頭痛	8
末梢性神経障害性疼痛、神経障害性疼痛	6
てんかん	3
適応障害、不登校	3
不安障害	3
気管支喘息	3
線維筋痛症	2
低血圧	2
身体表現性障害	2
(その他)	
注意欠陥性多動性障害、全身性エリテマトーデス、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、うつ病、ミオクローヌス、右上肢振戦、右陳旧性足関節外側靭帯損傷、右膝内障がい、右母指痛、過敏性腸炎、記憶力障害、胸腰椎側弯、筋筋膜性疼痛症候群、筋力低下、経口摂取困難、頸椎捻挫、月経困難症、原因不明の四肢病、交通外傷(骨折なし)、腰部脊柱管狭窄症、左下肢神経障害性痛、左上肢神経障害性痛、左仙骨横突起骨折、左橈骨神経麻痺、遷延性咳嗽、虫垂炎、低音部の聴力障害疑い、統合失調症、頭部外傷、特発性側弯症術後、難治性疼痛、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群、両膝関節症、自己免疫脳症(HPV ワクチンによる)、予防接種副反応の疑い、なし	38
合計	82

別表 2. 主治医が「記載の傷病名で症状を説明できる」と回答し、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPV ワクチン接種による」又は「HPV ワクチン接種後」と明示されていた者の傷病名（二次調査報告患者の集計, N=31, 男女計, 発症時年齢 12 歳以上）

主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名	人数
自己免疫脳症(HPV ワクチン接種による)	19
HPV ワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS)	3
HPV ワクチン関連神経障害	2
自己免疫性自律神経障害(HPV ワクチン接種後)	1
自律神経障害(HPV ワクチン接種による)	1
HPV ワクチン関連頭痛	1
片頭痛(HPV ワクチン接種による)	1
起立性調節障害(HPV ワクチン接種による)	1
慢性疲労症候群(HPV ワクチン接種後)	1
ナルコレプシー(HPV ワクチン接種後)	1
合計	31

別表 3. 主治医が「記載の傷病名で症状を説明できる」と回答し、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名がワクチン接種後に生じた多様な症状と明らかに区別できる者の傷病名（二次調査報告患者の集計, N=21, 男女計, 発症時年齢 12 歳以上）

主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名	人数
全身性エリテマトーデス	2
てんかん	2
関節リウマチ	1
サイトメガロウイルス感染症	1
ヘリコバクターピロリ感染症	1
帯状疱疹ウイルス性脊髄炎	1
環軸椎脱臼	1
胸髄腫瘍	1
骨盤内原発未分化肉腫	1
成人スチル病	1
急墜型感音性難聴	1
多のう胞性卵巣(卵巣機能不全)	1
クローン病	1
胃潰瘍	1
左腕神経叢損傷	1
脳海綿状血管腫	1
急性出血性膀胱炎	1
第5腰椎分離すべり症術後	1
左膝前十字靭帯損傷	1
合計	21

別表 4. 主治医が「記載の傷病名で症状を説明できる」と回答し、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が HPV ワクチン接種後に生じた多様な症状とは区別しがたい者の傷病名（二次調査報告患者の集計, N=435, 男女計, 発症時年齢 12 歳以上）

主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名	人数
起立性調節障害、起立性調整障害、起立性低血圧、体位性頻脈症候群	116
適応障害、不登校、倦怠感、虐待、未熟なパーソナリティ	46
身体表現性障害、身体化障害、身体表現性自律神経機能不全	39
解離性障害、解離性運動障害、解離性けいれん、転換性障害	27
うつ病、うつ状態、抑うつ状態、思春期うつ病、小児うつ病、軽症うつ病エピソード	25
心身症、心因反応、心因性視覚障害、心因性失立、心因性腹痛、心因性疼痛症、神経症	25
不安障害、不安神経症、急性ストレス反応、重度ストレス反応、パニック障害、心的外傷後ストレス障害	21
発達障害、何らかの発達の偏り、自閉症スペクトラム障害、広汎性発達障害、アスペルガー症候群	20
頭痛、片頭痛、緊張性頭痛	20
過敏性腸症候群	14
睡眠障害、不眠症、周期性傾眠症、睡眠覚醒リズム障害	10
統合失調症、双極性障害、自己臭症	6
若年性線維筋痛症、若年性特発性関節炎	5
自律神経失調症、自律神経調整障害	4
(その他) 自己免疫性自律神経性ガングリオノパチー、自己免疫性脳症、機能的運動障害(症状)、全身性ジストニア、低髄液圧症候群、脳脊髄液漏出症、脳浮腫、頭部外傷後遺症、不随意運動、発作性運動誘発性舞踏アテトーゼ、複合性局所疼痛症候群、右下肢複合性局所疼痛症候群、下肢廃用、慢性疲労症候群、腹痛、胃腸運動機能障害、肋間神経痛、外傷性頸部症候群、左手足のしびれ、持続痛、健忘症候群、好酸球性胃腸炎、腰痛症、神経性無食欲症 等	57
合計	435

別表 5. 主治医が「記載の傷病名で症状を説明できるか不明」と回答した者（二次調査報告患者の集計, N=25, 男女計, 発症時年齢 12 歳以上）

主治医が「主病名」と回答した傷病名	人数
身体表現性障害、身体表現性障害疑い、持続性身体表現性疼痛障害	4
不登校、適応障害	3
うつ状態、うつ病疑い	2
自閉症スペクトラム症疑い	1
起立性調節障害疑い	1
HPV ワクチン関連神経障害	1
左腓骨神経麻痺	1
緊張性頭痛	1
疼痛性障害	1
複合性局所疼痛症候群	1
多発性硬化症	1
小脳失調症	1
記載なし	7
合計	25

謹啓 時下益々御健勝のこととお慶び申し上げます。

平素から予防接種対策の推進に御支援、御協力を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、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については、その臨床経過、治療は非常に多様であり、現時点ではその全体像が明らかになっておりません。

今般、当該症状と同様の症状により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の研究を下記により厚生労働科学研究事業として実施することとしました。

つきましては、御多忙中のところ誠に恐縮ではございますが、本研究への協力について特段の御配慮をいただけるようお願い申し上げます。

敬白

平成28年1月

厚生労働省健康局健康課  
課長 正林 督章

各研究対象施設の長 殿

記

研究課題名：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

研究の期間：平成28年1月以降順次開始

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）

本件全般に関する問い合わせ先（調査事務局）：福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

住 所：〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

電 話：06-6645-3756 F A X：06-6645-3757

E-mail：[epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:epidemiol@med.osaka-cu.ac.jp)

本件の臨床事項に関する問い合わせ先：柴田 政彦

大阪大学大学院医学系研究科 疼痛医学寄付講座

住 所：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

電 話：06-6879-3745 F A X：06-6879-3495

E-mail：[secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp](mailto:secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp)

研究対象施設：

- ・全国の病院における11診療科（小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、脳神経外科、心療内科、精神科）  
200床以上の病院全数、200床未満の病院50%抽出
- ・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全数

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 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 ヶ月以上 \* 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 ヶ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。



2016 年 7 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 (二次調査のお願い)

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、標記の全国疫学調査につきまして、貴診療科へ一次調査のご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙にもかかわらずご回答をいただき誠にありがとうございました。

ご回答に基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮ですが、下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた患者の診療録の情報(既存情報)について、個人票にご記入ください。
  - ・ 調査対象症例基準【別紙】、ご回答いただいた「一次調査はがき」のコピーもご参照ください。
- 2) 「個人票」は、2016 年 8 月 31 日 (水)までに返信用封筒にてご返送下さい。
- 3) 匿名化のため、
  - ・ 貴院カルテ番号は、【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
  - ・ 個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。
  - ・ 対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に 2017 年 3 月末日まで保管下さい。(個人票の内容についてお問い合わせさせていただく必要が生じた場合、カルテ番号を同定するために必要となります) その後はシュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄をお願いいたします。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」です。現行の倫理指針によると、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が、ご提供いただく既存情報の内容について、貴施設の所属長に把握いただくことが必要です(裏面参照)。

本調査は、情報の提供先である大阪大学大学院医学系研究科、大阪市立大学大学院医学研究科の倫理委員会の承認を得て実施しています。お忙しい中誠に恐縮ですが、何卒宜しく願い申し上げます。

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 F A X : 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 F A X : 06-6879-3495  
E-mail : secretary@pain.med.osaka-u.ac.jp

(裏面)

「ご提供いただく既存情報の内容を、貴施設の所属長に把握いただくこと」について

- 貴施設で定められている方法に従って、お手続きをお願いいたします。  
ご不明な場合は、貴施設のご担当者にお尋ねくださいますようお願いいたします。
- 手続きの方法が「倫理委員会での審査」と定められている場合は、恐れ入りますが、貴施設倫理委員会への申請をお願いいたします(通常、迅速審査になります)。  
大阪大学の倫理審査申請書をご入用の場合は、下記までご連絡ください。

大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座  
環境医学教室 メールアドレス  
ymurai@envi.med.osaka-u.ac.jp

-----  
(以下参考)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 P19 より抜粋

第5章 第12 1-(3) 他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセント

他の研究機関に対して既存試料・情報の提供を行う者は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項(既存試料・情報を提供する旨を含む。)について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次に掲げるいずれかに該当するときは、当該手続を行うことなく、既存試料・情報を提供することができる。

なお、既存試料・情報の提供(イ及びウの場合を除く。)については、既存試料・情報の提供を行う者が所属する機関(以下「既存試料・情報の提供を行う機関」という。)の長がその内容を把握できるようにしておかなければならない。

ア 既存試料・情報が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合に限る。)されていること。

イ …

ウ …

【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 (二次調査)

先般の一次調査では、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、ご報告をお願いいたしました。

➤ 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。

- 今回の二次調査では、一次調査でご報告いただいた患者について、個人票へのご記入をお願いいたします。
- 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。

(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）

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

ご参考までに、貴診療科からご返送いただきました「一次調査はがき」のコピーを  
下記に添付いたします。

※ 患者数に修正がございましたら、コピーに直接記入いただきお知らせください。

---

【コピー貼り付け欄】

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  
二次調査個人票

厚生労働省「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」班

貴施設名：

診療科名：

記入者ご氏名：

記入日：2016年 月 日

調査対象者番号 別紙対応表 参照
---------------------

- 貴科の診療録の情報(既存情報)に基づき、可能な範囲でご記入下さい。
- 情報が不明の場合は、「不明」に○をつけるか、「不明」とご記入ください。
- 記入もれ項目などについて、後日、お問い合わせさせていただく場合があります。

性別	1. 男 2. 女	生年月日	西暦 年 月 日	現在 ( ) 歳
イニシャル	(姓) (名)	現在の居住地	都・道・府・県	

今回の症状を発症する前の、既往歴	1. なし 2. あり → 3. 不明	病名: 病名:	診断時 ( ) 歳 診断時 ( ) 歳
今回の症状の、推定発症日・年齢 (複数ある場合は、最も早い症状について記入)	西暦 年 月 日	または ( ) 歳・不明	発症時の主訴 ( ) ・不明
今回の症状による、貴科初診日	西暦 年 月 日	他院からの紹介 (1. なし 2. あり: ) 科)	
貴科最終受診日 および その時点における、症状の全体的な転帰* (* 貴科初診日と比較して)	最終受診日：西暦 年 月 日 症状の転帰 (1. 消失 2. 軽減 3. 不変 4. 増悪)		

これまでの、 子宮頸がん (HPV)ワクチン 接種歴	1. なし	1回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・不明 ワクチンの種類 (1. サーバックス 2. ガーダシル 3. 不明)
		2回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・不明 ワクチンの種類 (1. サーバックス 2. ガーダシル 3. 不明)
	2. あり →	3回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・不明 ワクチンの種類 (1. サーバックス 2. ガーダシル 3. 不明)
		不明	接種日 (西暦 年 月 日) ・不明 ワクチンの種類 (1. サーバックス 2. ガーダシル 3. 不明)

- 各症状の有無：2015年7月～12月に貴科を受診した際に、認められた症状をお答えください。  
複数回受診した場合は、この間に認められた症状すべてについてご記入ください。  
特に記載のない項目は、患者本人の訴えにもとづいて記入してください。

疼痛および感覚(光・音・におい)の障害					
関節痛	1. なし 2. あり → 3. 不明	(部位)	しびれ感	1. なし 2. あり → 3. 不明	(部位)
頭痛	1. なし 2. あり 3. 不明		感覚鈍麻	1. なし 2. あり → 3. 不明	(部位)
腰痛・背部痛	1. なし 2. あり 3. 不明				
腹痛	1. なし 2. あり 3. 不明		光に対する過敏	1. なし 2. あり 3. 不明	
全身の痛み	1. なし 2. あり 3. 不明		音に対する過敏	1. なし 2. あり 3. 不明	
その他の部位の痛み	1. なし 2. あり → 3. 不明	(部位)	においに対する過敏	1. なし 2. あり 3. 不明	

裏面にもお答え下さい



資料 8 : 【二次調査】 二次調査個人票 (裏面)

● 各症状の有無 (続き)

運動障害			
起立障害	1. なし 2. あり 3. 不明	麻痺 (本人の訴え)	1. なし 2. あり 3. 不明
歩行障害	1. なし 2. あり 3. 不明	麻痺 (医師による所見)	1. なし 2. あり 3. 不明
振戦	1. なし 2. あり 3. 不明	脱力発作	1. なし 2. あり 3. 不明
けいれん	1. なし 2. あり 3. 不明	握力の低下 (頻りに物を落とす、など)	1. なし 2. あり 3. 不明
自律神経症状など			
めまい・立ちくらみ	1. なし 2. あり 3. 不明	四肢の冷感	1. なし 2. あり 3. 不明
倦怠感・疲労感	1. なし 2. あり 3. 不明	体温の異常 (平熱より高い)	1. なし 2. あり 3. 不明
失神	1. なし 2. あり 3. 不明	体温の異常 (平熱より低い)	1. なし 2. あり 3. 不明
冷汗	1. なし 2. あり 3. 不明	睡眠障害 (含: 昼夜の逆転)	1. なし 2. あり 3. 不明
手汗	1. なし 2. あり 3. 不明	食欲低下	1. なし 2. あり 3. 不明
耳鳴り	1. なし 2. あり 3. 不明	過食	1. なし 2. あり 3. 不明
嘔気	1. なし 2. あり 3. 不明	食欲の増減に見合わない、体重の増減	1. なし 2. あり 3. 不明
嘔吐	1. なし 2. あり 3. 不明	月経異常 (本人の訴え)	1. なし 2. あり 3. 不明
下痢	1. なし 2. あり 3. 不明	月経異常 (医師による診断)*	1. なし 2. あり 3. 不明
便秘	1. なし 2. あり 3. 不明		
認知機能の障害			
記憶力の低下	1. なし 2. あり 3. 不明	左記3つのいずれかが「あり」の場合: どれか1つでも、医師による診察や客観 的認知機能検査で確認されていたか	1. 確認されていなかった 2. 確認されていた 3. 不明
学習能力の低下	1. なし 2. あり 3. 不明		
集中力の低下	1. なし 2. あり 3. 不明		

\* 正常月経の基準は、周期: 25日~38日、持続日数: 3日~7日、月経量・随伴症状: 日常生活に支障のない程度のもので、です

これらの症状は、3カ月以上\*\* (1. 続いていない 2. 続いていた)

\*\* 複数の症状が移り変わって出現していた場合、「全体として」3カ月以上続いていたかをご判断ください。

● 就学・就労状況 : 2015年7月~12月のうち症状があった期間について、平均的な状況をお答え下さい。

1. ほぼ平常に就学・就労していた
2. 遅刻・欠席・欠勤・早退がときどきあった (目安 : 就学・就労すべき日数のうち、半分以下)
3. 遅刻・欠席・欠勤・早退がしばしばあった (目安 : 就学・就労すべき日数のうち、半分以上)
4. ほとんど休んでいた
5. 不明

家での過ごし方は、	1. ほぼ平常
	2. 昼間、ときどき臥床していた (目安 : 臥床は昼間の半分以下)
	3. 昼間、しばしば臥床していた (目安 : 臥床は昼間の半分以上)
	4. ほとんど1日中臥床していた
	5. 不明

貴科で把握できている傷病名 (※1)	
1. (主病名)	6.
2.	7.
3.	8.
4.	9.
5.	10.
上記の傷病名で、 <u>2015年7月~12月に認められた症状を</u> おおよそ説明できますか	1. できない 2. できる → 「最も説明できる」と思われる傷病名を、上記の番号でご記入ください ( ) 3. 不明 → 【理由】 1. 当時の主治医が不在 (※2) 2. その他 ( )

※1 今回の症状に関係する・しないにかかわらず、把握できているものをご記入ください。検査がけを目的とした病名(いわゆるレセプト病名)は記入不要です。

※2 可能であれば、当時の主治医のご見解をおたずねいただきご記入ください。

本調査へのご協力、誠にありがとうございました。

資料9：【二次調査】対応表（表面）

※裏面は調査対象者番号50～100まで記載

医療機関で保管してください

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

【二次調査個人票の「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】

記載者ご氏名

「二次調査個人票」投函日：2016年 月 日

調査対象者 番号	カルテ番号	氏名	調査対象者 番号	カルテ番号	氏名
1			26		
2			27		
3			28		
4			29		
5			30		
6			31		
7			32		
8			33		
9			34		
10			35		
11			36		
12			37		
13			38		
14			39		
15			40		
16			41		
17			42		
18			43		
19			44		
20			45		
21			46		
22			47		
23			48		
24			49		
25			50		

(裏面もあります)

※この通し番号を、二次調査個人票の「調査対象者番号」欄にご記入下さい。

この対応表は、個人票の記入内容について後日お問い合わせさせていただく必要が生じた場合に、カルテ番号を同定するために必要となります。2017年3月末日まで、鍵のかかる場所に保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

二次調査個人票のご記入にあたって

お問い合わせが多いと思われるご質問について、回答をお示ししております。ご参照ください。

【全体的なもの】

- 調査票を記入するために、患者にわざわざ聞き直さなければならないのか？
- その必要はありません。貴科の診療録に記録されている情報（既存情報）に基づいて、可能な範囲でご記入下さい。
  
- 診療録にはっきりとした記載がない場合、「不明」にマルをつけてよいか？
- 「不明」にマルをつけてください。  
（※記入もれがある場合は、恐れ入りますが、後日書面でのお問い合わせをさせていただきます）
  
- 症状があっても 2015 年 7 月～12 月に受診していない患者は、調査対象から外れてしまうが？
- 外れてしまいますが、構いません。  
（2015 年 7 月～12 月における有症状率を推計することが目的です）

【症状や就学・就労状況について】

- 2015 年 7 月～12 月より前に初診した患者について、初診時の症状や状況までさかのぼる必要があるか？
- その必要はありません。2015 年 7 月～12 月に認められた症状や状況についてご記入ください。
  
- 起立障害は、「立つことができない」「立つことが困難」のどちらか？
- どちらも含みます。
  
- 認知機能の障害は、本人からの訴えだけでも「あり」にしてよいか？
- かまいません。なお、3つの障害のいずれかが「あり」の場合は、どれか 1 つでも医師による診察や客観的認知機能検査で確認されていたかについて、ご記入ください。
  
- 「症状が 3 ヶ月以上持続したか」は、2015 年 7 月～12 月の期間内で判断するのか？  
例えば、2015 年 7 月の初診時に「△△の症状が 3 ヶ月以上続いている」という記載があるが、その後再診がなかった場合は？
- 「症状が 3 ヶ月以上持続したか」については、2015 年 7 月～12 月の期間内に限らずお答え下さい。上記の例では、「続いていた」にマルをつけてください。

【貴科で把握できている傷病名について】

- 「今回の症状に関係する」傷病名を記入するのか？
- 今回の症状に関係する・しないにかかわらず、貴科で把握できている傷病名をご記入ください。

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:

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<sup>※2)</sup> 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を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



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・准教授)  
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)  
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)

研究協力者 打出 喜義 (浅ノ川総合病院部長産婦人科・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**

子宮頸がんワクチン（HPV ワクチン）の有効性を評価するために、HPV ワクチン接種開始後、平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間に於ける 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てた。平成 27 年度に引き続き、全国の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。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。

**B. 研究方法**

各市町村で、平成 25 年度から平成 29 年度に於ける 20～24 歳(平成 2 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 28 年度は、全国の自治体から協力を得るために、個別に自治体への交渉を進めるとともに、全国政令市保健所長協議会にて、本研究の趣旨説明と協力依頼を行った。8 月末時点で佐賀市、福井市、金沢市、岡山市、高松市、三原市、尾道市、鹿児島市、福岡市の計 9 市から基本的な了解を得ることができた。さらに、全国に協力自治体の拡大が見込め、研究基盤が確立した。

平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、本研究は、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

HPV ワクチンの接種割合を 40～70%、有意水準 5%、検出力 80%、症例：対照 = 1：3（除外者を加味して 1：5 で選定）、ワクチン有効率は CIN1 が 34% (OR=0.66)、CIN2 以上が 46% (OR=0.54) とすると、必要症例数は、CIN1 以上とした場合 280 人、CIN2 以上とした場合 140 人である。本研究で研究基盤が確立したことにより、今後、研究協力自治体の増加により症例数も増加することで、主要評価指標を CIN1 以上から CIN2 以上にすることができれば、研究の質の向上が期待できる。

### E. 結論

子宮頸がん検診結果と HPV ワクチン接種

歴の照合による有効性評価のための研究基盤が確立した。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。

## 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



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

## 雑誌

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					