

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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 祖父江 友孝

平成30 (2018) 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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7**

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・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47**

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)

**【追補】 < 症例フォローアップ調査の参加者から寄せられた意見・感想 (アンケート回答内容) >
 ・・ 81**

**3. 「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実態に関する
 調査研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 88**

研究分担者

- 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)
 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)
 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)
 榎本 聖香 (大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座)

4. 米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) についての視察

研究分担者 93
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)

5. 米国疾病対策予防センター (US-CDC) 予防接種安全対策局 (ISO) との意見交換

研究分担者 101
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)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 107

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

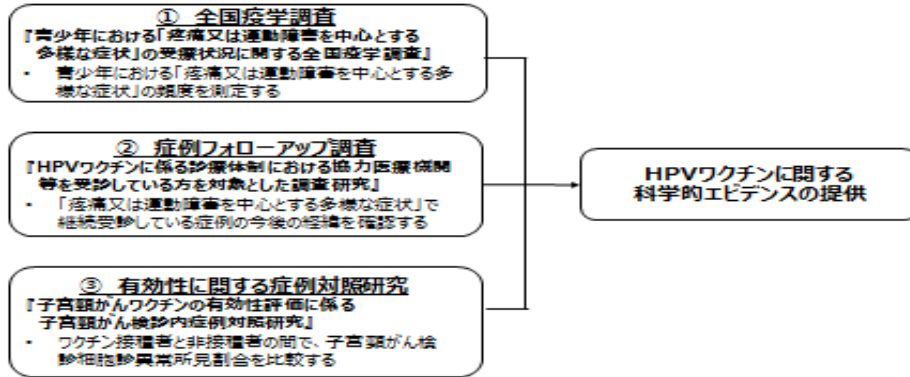
3. その他

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



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 —追加分析結果—

- 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

本研究班では、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）安全性研究の一環として、2016年に全国疫学調査を実施した。調査対象期間は2015年7月1日～12月31日の6ヵ月間であり、「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。

A. 研究目的

本研究班では、我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）安全性研究の一環として、2016年に全国疫学調査を実施した。全国の18,302診療科を対象に、2015年7月1日～12月31日（過去6ヵ月間）に「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため就学・就労に影響がある患者の受診有無について報告を依頼し、受療患者数と有訴率を全国規模で検討した。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する」という結論を得た¹⁾。

本報告書では、上記結論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結果を報告する。

B. 研究方法

図1～4および表1に、全国疫学調査の概要を示す。

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」²⁾を一部改変し適用した。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。

① 12～18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のため通学・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説明できるか否か、「症状を最も説明できる」と指定された傷病名）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。その他の主要分析結果は、平成 28 年度の報告書に掲載している¹⁾。

今回の追加分析事項は下記のとおりである。

1. 二次調査報告症例における特性
 - 1) 接種から発症までの期間について (女子接種者のみ)
 - 2) 症状の持続期間について
 - 3) 報告診療科について
2. 二次調査報告症例における、症状の層別分析
 - 1) 調査時年齢別
 - 2) 発症直前の接種から発症までの期間別 (女子接種者のみ)
 - 3) 症状の持続期間別
 - 4) 報告診療科別
 - 5) 症状に関する主治医の判断・診断名別
3. 二次調査報告症例における、症状の数が 10 以上である者の傷病名の分布
4. 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

- 1) 接種から発症までの期間を考慮 (女子接種者のみ)
- 2) 症状の数を考慮

追加分析事項 1~3 は、二次調査報告症例のうち、「取り扱い②による『多様な症状』を有し、かつ、発症時年齢12歳以上」の者を分析対象とした (表1および図4、男子：183人、女子でHPVワクチン接種歴なし：110人、女子でHPVワクチン接種歴あり+接種後発症：103人、女子でHPVワクチン接種歴不明：137人)。

追加分析 4 では、昨年度報告書で示した有訴率 (女子でHPVワクチン接種歴なし：人口10万人あたり20.4、女子でHPVワクチン接種歴あり+接種後発症：人口10万人あたり27.8)¹⁾ を基準に、上述の二次調査報告症例における分析で得られた数値を適用した。

(倫理面の配慮)

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

1. 二次調査報告症例における特性

- 1) 接種から発症までの期間について (女子接種者のみ) (図 5-1~5-3)
 - ・ 全体でみると、1 ヶ月超：68.9%、3 ヶ月超：59.2%、6 ヶ月超：44.7%、1 年

超：36.9%、であった（図 5-1）。

- ・ 調査時年齢別でみると、調査時年齢が低い群で、接種から発症までの期間が長い例が少なかった（図 5-2）。
- ・ 接種時年齢が高い群で、接種から発症までの期間が長い例が少なかった（図 5-3）。

2) 症状の持続期間について

全体でみると下記の傾向が認められた（図 6-1）。

- ・ 「男子」「女子接種歴なし」に比べて「女子接種後発症」では、症状の持続期間が長い例が多かった。
- ・ 「女子接種歴不明」では、その中間的な傾向であった。

調査時年齢別にみると（図 6-2）、下記の傾向が認められた。

- ・ 調査時年齢が低い群において、「男子」「女子接種歴なし」で、症状の持続期間が短い例が多かった。
- ・ 調査時年齢が高い群において、「女子接種後発症」で、症状の持続期間が長い例が多かった。
- ・ 「女子接種歴不明」は、いずれの年齢でも中間的な傾向であった。

3) 報告診療科について（図 7、表 2-1～2-3）

下記の診療科で、患者報告数が多い施設があった。なお、太字括弧【】内は、報告数が多かった施設について、1施設あたりの最大報告患者数を示す。

- ・ 男子（N=183）：小児科【19人】、精神科・心療内科【13人】
- ・ 女子、接種歴なし（N=110）：小児科【13人】

- ・ 女子、接種後発症（N=103）：特別階層【26人*】

- ・ 女子、接種歴不明（N=137）：小児科【11人】、精神科・心療内科【13人】

* うち 24 人は、「HPV ワクチンによる」又は「HPV ワクチン接種後」と明示された傷病名で、今回の症状を「説明できる」とされた症例であった。

2. 二次調査報告症例における、症状の層別分析

1) 調査時年齢別（図 8-1～8-9）

2) 発症直前の接種から発症までの期間別（女子接種者のみ）（図 9-1～9-3）

3) 症状の持続期間別（図 10-1～10-9）

4) 報告診療科別（図 11-1～11-7）

5) 症状に関する主治医の判断・診断名別（図 12-1～12-9）

「多様な症状」の内容（症状の種類）については、下記の傾向であった。

- ・ 「多様な症状」の内容（症状の種類）を、種々の特性別に比較したところ、「接種後発症」「接種歴なし」で同程度の割合でみられる症状と、「接種後発症」で割合が高い症状があった。

- ・ 「調査時年齢別」「発症直前の接種から発症までの期間別」「症状の持続期間別」に見て、層別の違いはなかった。

- ・ 「報告診療科別」「症状に関する主治医の判断・診断名別」に見た場合、「特別階層」「別表 2**」で、特定の症状について頻度が高いものもあった。

** 平成 28 年度報告書参照 ①。主治医が「HPV ワクチン接種による」又は「HPV ワクチン接種後」と明示した傷病名で症状

を説明できると判断した分類。

「多様な症状」の数については、下記の傾向であった。

- ・「接種後発症」と「接種歴なし」の有する症状の数については、「調査時年齢別」「発症直前の接種から発症までの期間別」「症状の持続期間別」に見て、層別の違いはなかった。
- ・「報告診療科別」「症状に関する主治医の判断・診断名別」に見た場合、「特別階層」「別表 2**」で、「症状の数が 10 以上である者」の頻度が高い傾向があった。

** 平成 28 年度報告書参照 1)。主治医が「HPV ワクチン接種による」又は「HPV ワクチン接種後」と明示した傷病名で症状を説明できると判断した分類。

3. 二次調査報告症例における、症状の数が 10 以上である者の傷病名の分布(表 3-1~3-3)

女子について、接種歴別にみた上位 3 つの傷病名及び報告診療科数は以下の通りであった。なお、太字括弧【】内は、当該傷病名を報告した診療科数を示す(例:「3 人【1 診療科】」は、1 つの診療科から 3 人の報告があったことを示す)。

- 接種歴なし (N=29)
 - ・ 起立性調節障害 *1 : 5 人【5 診療科】
 - ・ 適応障害 : 3 人【1 診療科】
 - ・ 身体表現性障害 : 3 人【3 診療科】
- 接種後発症 (N=58)
 - ・ 自己免疫脳症【HPV ワクチン接種による】: 18 人【1 診療科】
 - ・ 起立性調節障害 *2 : 7 人【6 診療

科】

- ・ 頭痛 *3 : 5 人【5 診療科】
- 接種歴不明 (N=26)
 - ・ 頭痛 *3 : 5 人【5 診療科】
 - ・ うつ病 *4 : 5 人【5 診療科】
 - ・ 身体化障害 *5 : 4 人【2 診療科】

*1 : 「体位性頻脈症候群」と記載があった者を含む。

*2 : 「起立性低血圧」「起立性調節障害 (HPV ワクチン接種による)」と記載があった者を含む。

*3 : 「頭痛症」「片頭痛」「片頭痛 (HPV ワクチン接種による)」と記載があった者を含む。

*4 : 「小児うつ病」と記載があった者を含む。

*5 : 「身体表現性障害」「持続性身体表現性疼痛障害」と記載があった者を含む。

4. 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

1) 接種から発症までの期間を考慮(女子接種者のみ)(表 4)

「接種後発症」と報告された患者について、「直近接種～発症」の期間を「1 年以内」「6 ヶ月以内」「3 ヶ月以内」「1 ヶ月以内」と短くするに従って、有訴率は減少し(1 ヶ月以内では約 1/3)、「接種歴なし」よりも低くなる場合があった。

2) 症状の数を考慮(図 13)

- ・ 有する症状の数を「少なくとも 1 つ」から「10 以上」に増加させた場合、有訴率は低くなった。
- ・ 症状の数を多くしても、「女子接種後発症」の有訴率は、「女子接種歴なし」よりも高かった。
- ・ 症状の数を 10 以上に限っても、「女子

接種歴なし」の有訴率は、10万人あたり5.3であり、ゼロではなかった。

D. 考察

1. 二次調査報告症例における特性

1) 接種から発症までの期間について(女子接種者のみ)

調査時年齢別にみると、接種から発症までの期間に違いを認めた(図5-2~5-3)。しかし、この違いは、下記の通り、調査設計の影響を受けた見かけ上の結果と考えられた。

- ・ 接種年齢の下限がおおむね12歳であるため、調査時年齢が低い群では、接種から調査までの期間が短くなる(例:調査時年齢14歳の群では、接種から調査までの期間は3年以上にはならない)。従って、本調査から、調査時年齢が低いほど、接種から発症までの期間が短いとは言えない。
- ・ 調査時年齢の上限が18歳であるため、接種時年齢が高い群では、接種から調査までの期間が短くなる(例:接種時年齢16歳の群では、接種から調査までの期間は3年以上にはならない)。従って、本調査から、接種時年齢が高いほど、接種から発症までの期間が短いとは言えない。

2) 症状の持続期間について

調査時年齢別にみると、症状の持続期間に違いを認めた(図6-2)。しかし、この違いは、下記の通り、調査設計の影響を受けた見かけ上の結果と考えられた。

- ・ 発症時年齢の下限が12歳であるため、調査時年齢が低い群では、発症から調査までの期間が短くなる(例:調査時

年齢12歳の群では、発症から調査までの期間は1年以上にはならない)。

- ・ 短期改善例を捕捉しにくい。
- ・ 従って、調査時年齢別にみた症状の持続期間の違いは、調査設計の影響を受けている。

調査時年齢別にみた症状の持続期間の違いは、症状の持続期間を(調査時年齢にかかわらず)全体としてみた結果にも影響していると考えられた(図6-1)。すなわち、「男子」「女子接種歴なし」「女子接種後発症」の年齢分布が違うことが、主な要因として影響していた(図6-2より、「男子」「女子接種歴なし」で調査時年齢が低い例が多く、「女子接種後発症」で調査時年齢が高い例が多い)。

従って、本調査から、男女別・接種歴別に見た症状の持続期間に違いがあるとは言えない。

1. 二次調査報告症例における特性

3) 報告診療科について

2. 二次調査報告症例における、症状の層別分析
3. 二次調査報告症例における、症状の数が10以上である者の傷病名の分布

1-3)より、男女別・接種歴別にみると、報告診療科に違いがあった。この違いは、2(症状の層別分析)や3(症状の数が10以上である者の傷病名の分布)における男女別・接種歴別の違いにも影響していると考えられた。すなわち、昨年度の報告書で述べた、「HPVワクチン接種歴の有無別に、『多様な症状』の内容(症状の種類・症状の数)を比較することが困難である」という点を支持していると考えられた。

4. 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

1) 接種から発症までの期間を考慮(女子接種者のみ)

2) 症状の数を考慮

4-1) より、「女子接種後発症」における有訴率は、接種から発症までの期間によって違っていた。すなわち、昨年度の報告書で述べた、「HPV ワクチン接種歴の有無別に、『多様な症状』の有訴率を比較することが困難である」という点を支持していると考えられた。

また、4-2) より、症状の数を 10 以上に限っても、「女子接種歴なし」の有訴率は、10 万人あたり 5.3 であり、ゼロではなかった。したがって、昨年度の報告書で述べた、「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」という結論を支持していると考えられた。

なお、昨年度報告書で示した通り ¹⁾、本調査の前提として、以下を改めて提示しておきたい。

【調査実施にあたっての前提】

- ① 本調査の目的は、以下の通りである。
 - ・ 「多様な症状」があり、HPV ワクチン接種歴のない患者の人数と有訴率を全国規模で推計する。
 - ・ それにより、HPV ワクチン接種歴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、一定数存在するかを確認する。
- ② 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。

【調査結果の解釈にあたっての前提】

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、以下の点から困難である。

- ① 「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
- ② 種々のバイアス（偏り）が存在すること

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。

今回の追加分析の後も、「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。

(参考文献)

1. 福島 若葉, 原 めぐみ, 喜多村 祐里, 柴田 政彦, 宇川 義一, 平田 幸一, 岡明, 宮本 信也, 桑原 聡, 玉腰 暁子, 若井 建志, 祖父江 友孝. 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 28 年度総括・分担研究報告書, 2017.

<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD02.do?resrchNum=201617020A> (2018 年 5 月 28 日アクセス)

2. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ・ 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)
- ・ 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)

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

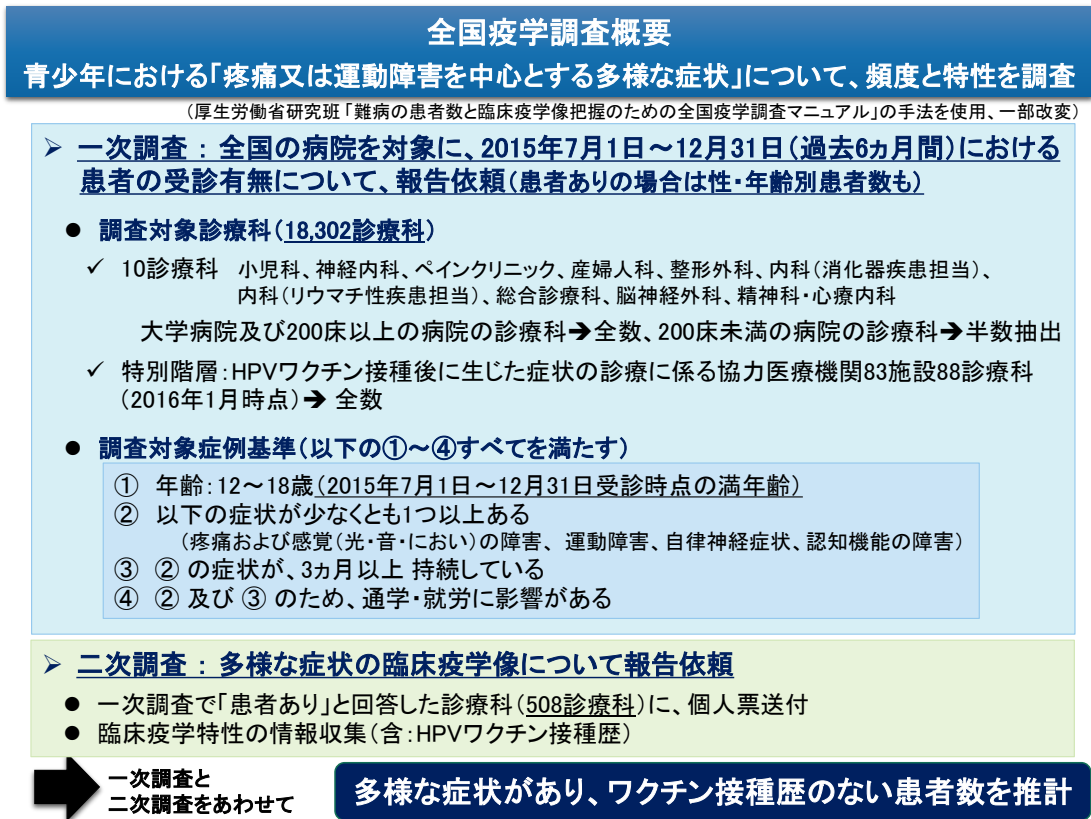


図 1. 調査概要：全体像

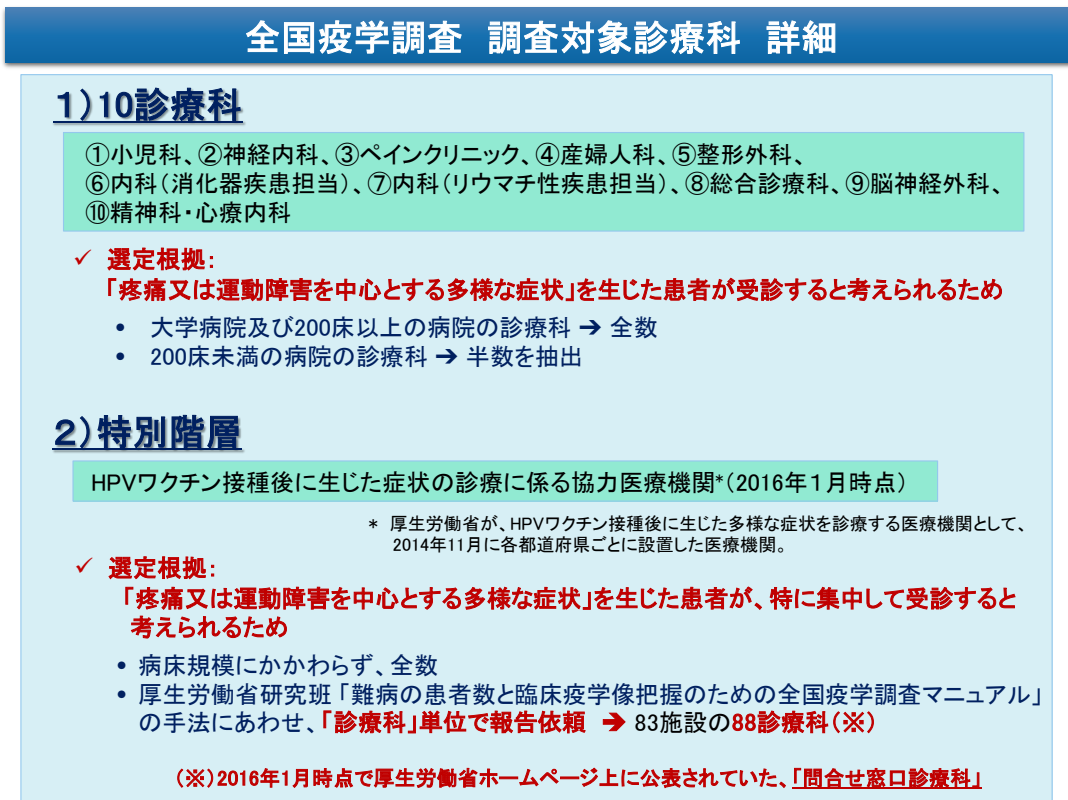


図 2. 調査概要：調査対象診療科の詳細

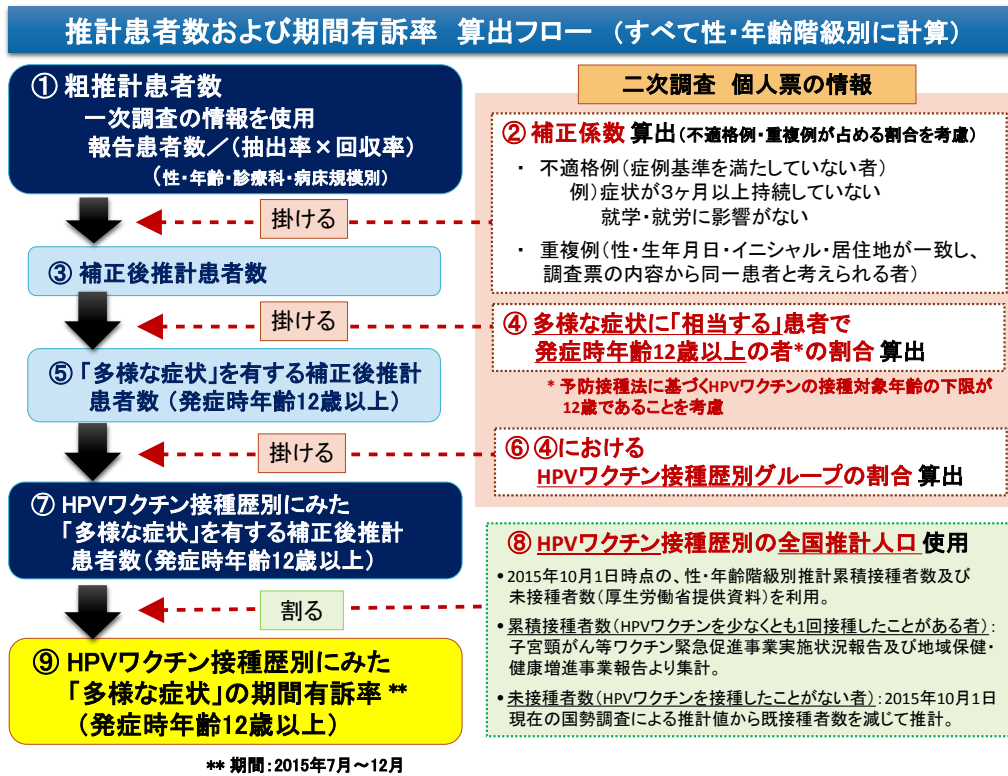


図 3. 調査概要：推計患者数および期間有訴率の算出フロー

表 1. 調査概要：「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方法 (取り扱い①と取り扱い②)

推計患者数および期間有訴率 算出フロー ④

**「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
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 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 (別表は傷病名一覧)	取り扱い ①	取り扱い ②
説明できない	-	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	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 下記以外 例) 起立性調節障害 適応障害 身体表現性障害等	相当しない	相当する
不明	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	相当しない	相当しない
不明	-	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。

二次調査報告症例 解析対象の設定

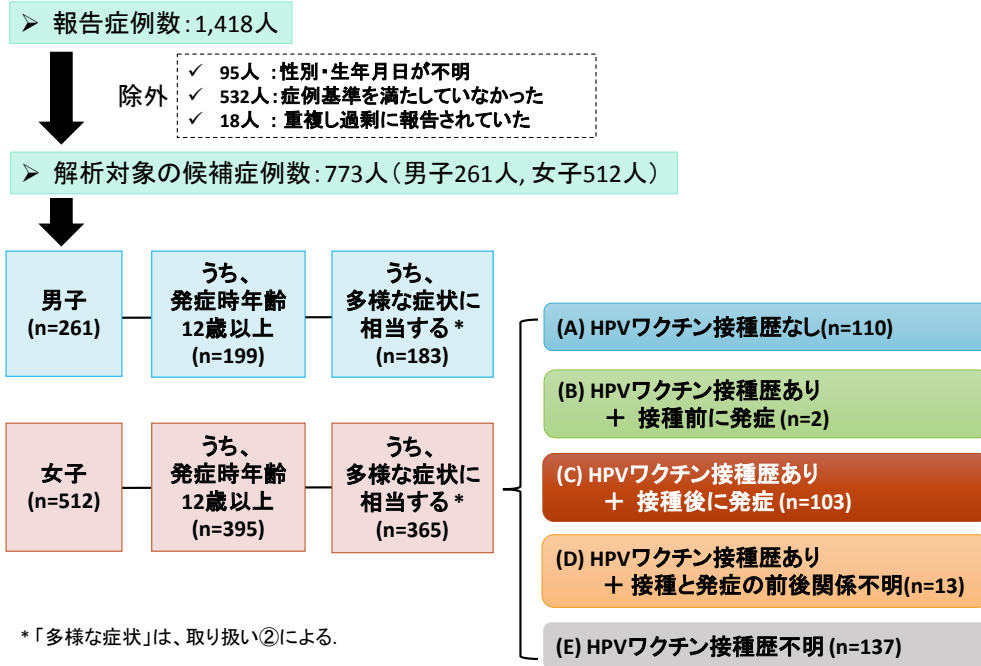


図 4. 調査概要：二次調査報告症例の解析対象設定フロー（取り扱い②による「多様な症状」を有する者，発症時年齢 12 歳以上）。

発症直前の接種から発症までの期間 (直近の接種回数別)

HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上

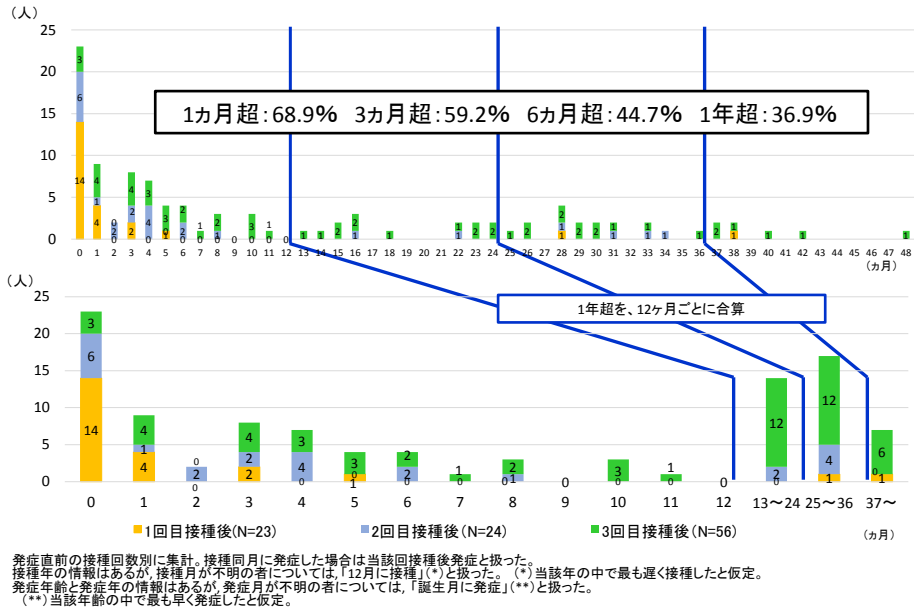


図 5-1. 【二次調査報告症例】発症直前の接種から発症までの期間、直近の接種回数別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子、HPV ワクチン接種後発症、発症時年齢 12 歳以上）

発症直前の接種から発症までの期間 (調査時年齢別)

HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上

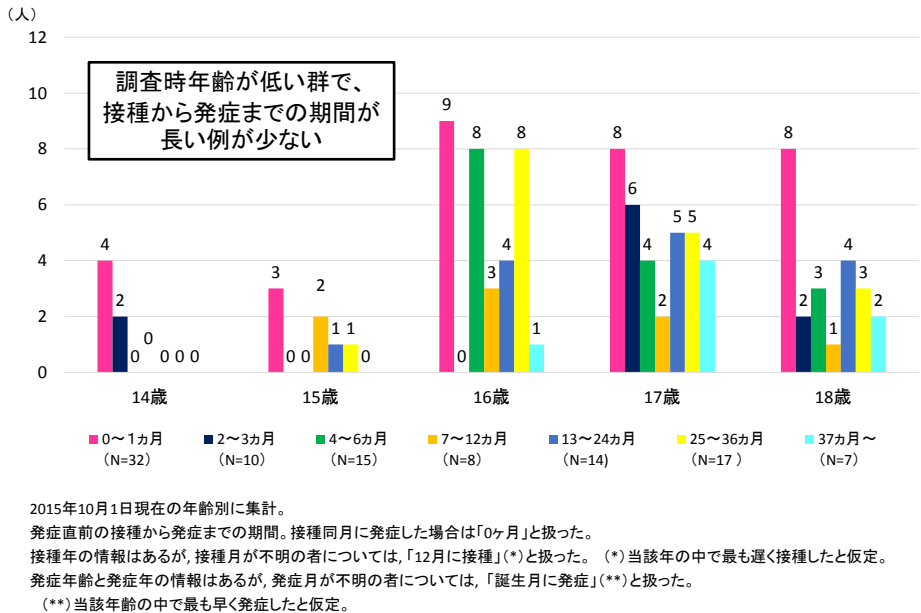
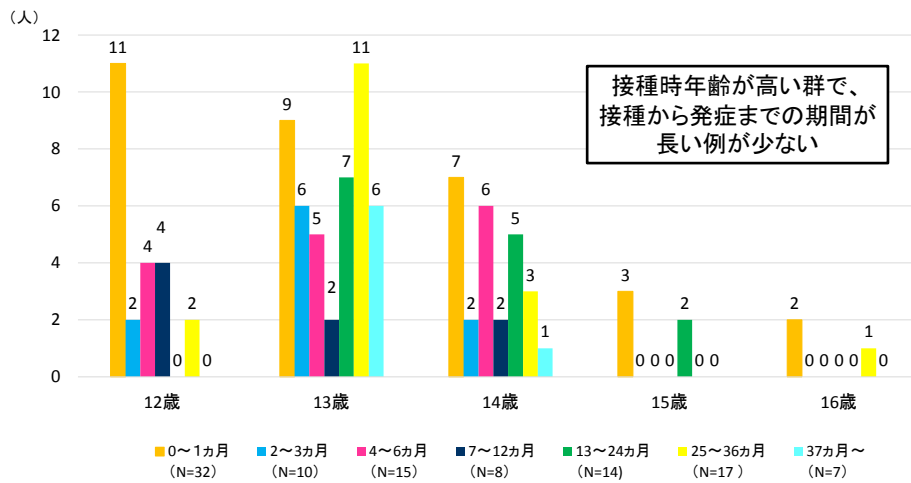


図 5-2. 【二次調査報告症例】発症直前の接種から発症までの期間、調査時年齢別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子、HPV ワクチン接種後発症、発症時年齢 12 歳以上）

発症直前の接種から発症までの期間(接種時年齢別)

HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上



接種時年齢が高い群で、
接種から発症までの期間が
長い例が少ない

接種時の年齢別に集計。

発症直前の接種から発症までの期間。接種同月に発症した場合は「0ヶ月」と扱った。

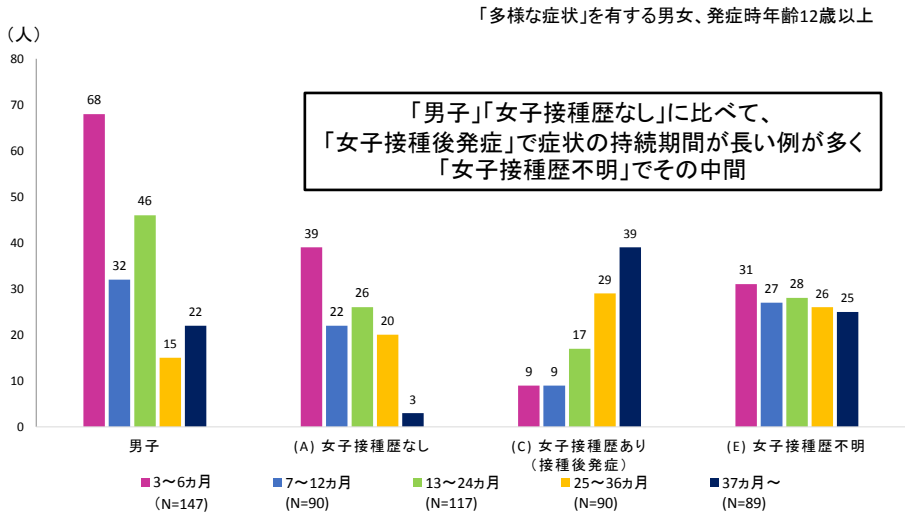
接種年の情報はあるが、接種月が不明の者については、「12月に接種」(*)と扱った。(*)当該年の中で最も遅く接種したと仮定。

発症年齢と発症年の情報はあるが、発症月が不明の者については、「誕生月に発症」(**)と扱った。

(**)当該年齢の中で最も早く発症したと仮定。

図 5-3. 【二次調査報告症例】発症直前の接種から発症までの期間、接種時年齢別(取り扱い②による「多様な症状」を有する女子、HPV ワクチン接種後発症、発症時年齢 12 歳以上)

症状の持続期間



症状持続期間は、発症日から2015年10月1日(*)までとして計算した。
 (*)有訴率の計算で、2015年10月1日現在の人口や年齢を使用していることに合わせるため。
 発症年の情報は発症月が不明の者については、「誕生月に発症(**)」と扱った。
 (**)接種～発症までの期間の計算と合わせるため。(当該年齢の中で最も早く発症したと仮定)
 計算上、症状持続期間が3ヶ月未満となる者については、主治医による「これらの症状は(全体として)3ヶ月以上続いていた」という申告を採用し「3ヶ月」と扱った。

図 6-1. 【二次調査報告症例】症状の持続期間（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）。

症状の持続期間(調査時年齢別)

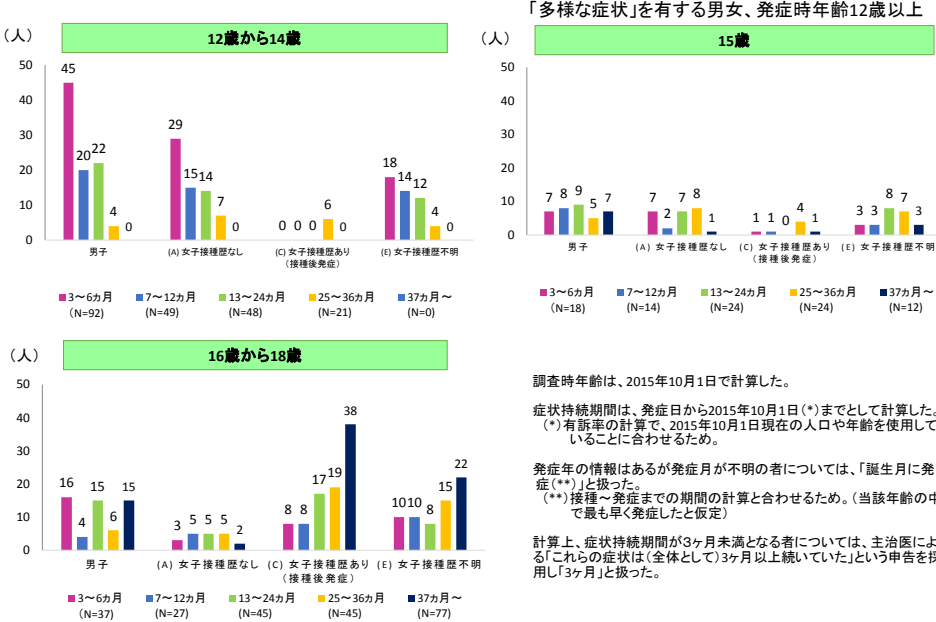


図 6-2. 【二次調査報告症例】症状の持続期間，調査時年齢別（取り扱い②による「多様な症状」を有する者、発症時年齢 12 歳以上）。

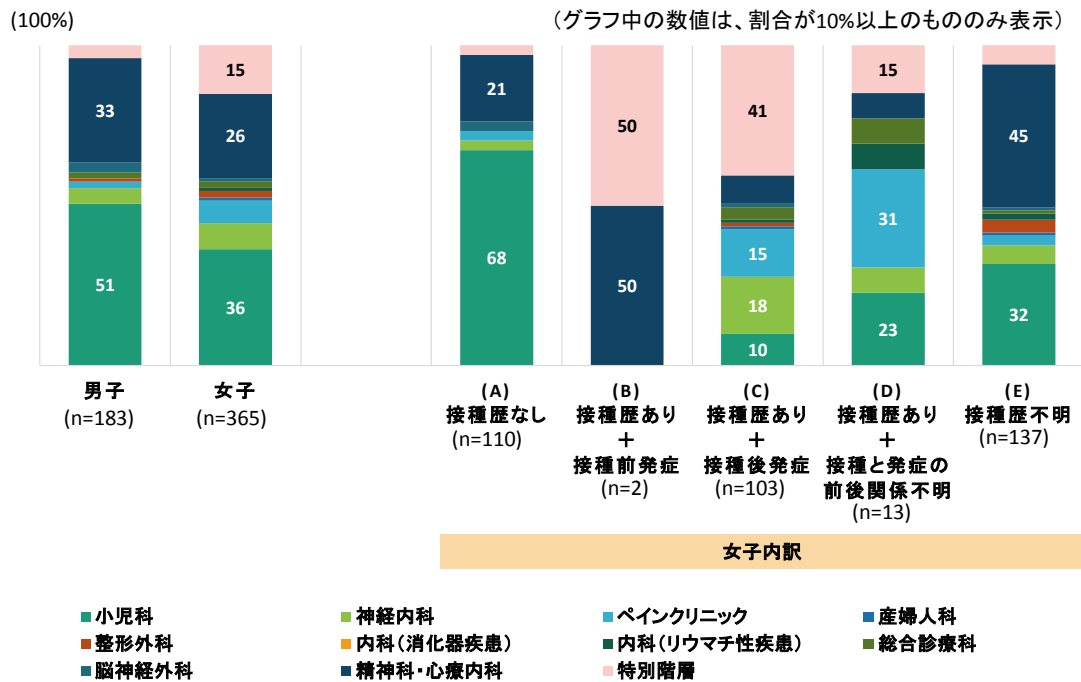


図 7. 【二次調査報告症例】診療科の分布（取り扱い②による「多様な症状」を有する者，発症時年齢 12 歳以上）

二次調査：診療科毎の報告患者数

診療科	施設あたりの報告数内訳							
	男子				女子			
	1 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29	1 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29
小児科	29	4	1*1	0	51	4	2	0
神経内科	5	0	0	0	17	1	0	0
ペインクリニック	3	0	0	0	9	2	0	0
産婦人科	0	0	0	0	2	0	0	0
整形外科	1	0	0	0	3	0	0	0
内科(消化器疾患担当)	0	0	0	0	0	0	0	0
内科(リウマチ性疾患担当)	0	0	0	0	5	0	0	0
総合診療科	1	0	0	0	3	0	0	0
脳神経外科	3	0	0	0	5	0	0	0
精神科・心療内科	18	3	1*2	0	24	4	2	0
特別階層	3	0	0	0	10	2	0	1*3
計	63	7	2	0	129	13	4	1

報告症例数 : *1 19人、*2 13人、*3 27人

表 2-1. 【二次調査報告症例】診療科毎の報告患者数（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）

二次調査: 診療科毎の報告患者数(女子, 接種歴別)

診療科	施設あたりの報告数内訳											
	A群: 接種歴なし				C群: 接種後に発症				E群: 接種歴不明			
	1 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29	1 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29	1 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 19	20 ~ 29
小児科	31	3	1 ^{*1}	0	8	0	0	0	16	1	1 ^{*3}	0
神経内科	3	0	0	0	14	0	0	0	4	0	0	0
ペインクリニック	2	0	0	0	4	2	0	0	4	0	0	0
産婦人科	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
整形外科	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
内科(消化器疾患担当)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内科(リウマチ性疾患担当)	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
総合診療科	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
脳神経外科	3	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精神科・心療内科	9	1	0	0	6	0	0	0	15	2	2 ^{*4,5}	0
特別階層	2	0	0	0	8	1	0	1 ^{*2}	1	1	0	0
計	50	4	1	0	47	3	0	1	49	4	3	0

報告症例数 : *1 13人、*2 26人、*3 11人、*4 11人、*5 13人

表 2-2. 【二次調査報告症例】診療科毎の報告患者数, 女子, 接種歴別 (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)

二次調査: 診療科毎の報告患者数
(女子, 「HPV ワクチンによる」又は「HPV ワクチン接種後」と
明示された傷病名で「説明できる」とされた症例)

診療科	施設あたりの報告数内訳			
	1~4	5~9	10~19	20~29
小児科	0	0	0	0
神経内科	4	0	0	0
ペインクリニック	0	0	0	0
産婦人科	0	0	0	0
整形外科	0	0	0	0
内科(消化器疾患担当)	0	0	0	0
内科(リウマチ性疾患担当)	1	0	0	0
総合診療科	1	0	0	0
脳神経外科	0	0	0	0
精神科・心療内科	0	0	0	0
特別階層	0	0	0	1 [*]
計	6	0	0	1

* 報告症例数 24 人.

表 2-3. 【二次調査報告症例】診療科毎の報告患者数, 女子, 「HPV ワクチン接種による」又は「HPV ワクチン接種後」と明示された傷病名で「説明できる」とされた症例 (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)

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合（1）（調査時年齢*別）

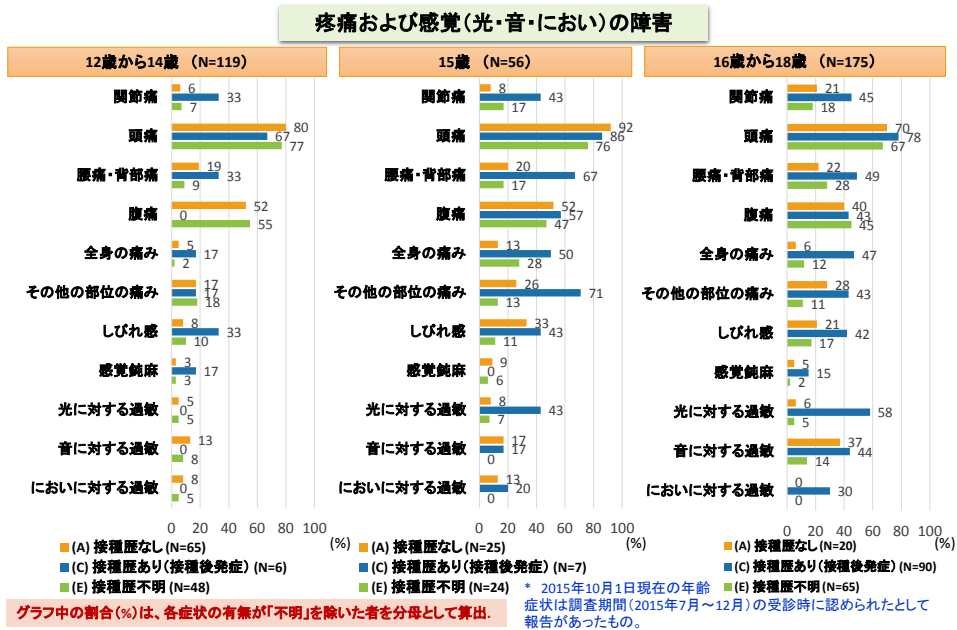


図 8-1. 【二次調査報告症例】個別症状の割合（1）：調査時年齢別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合（2）（調査時年齢*別）

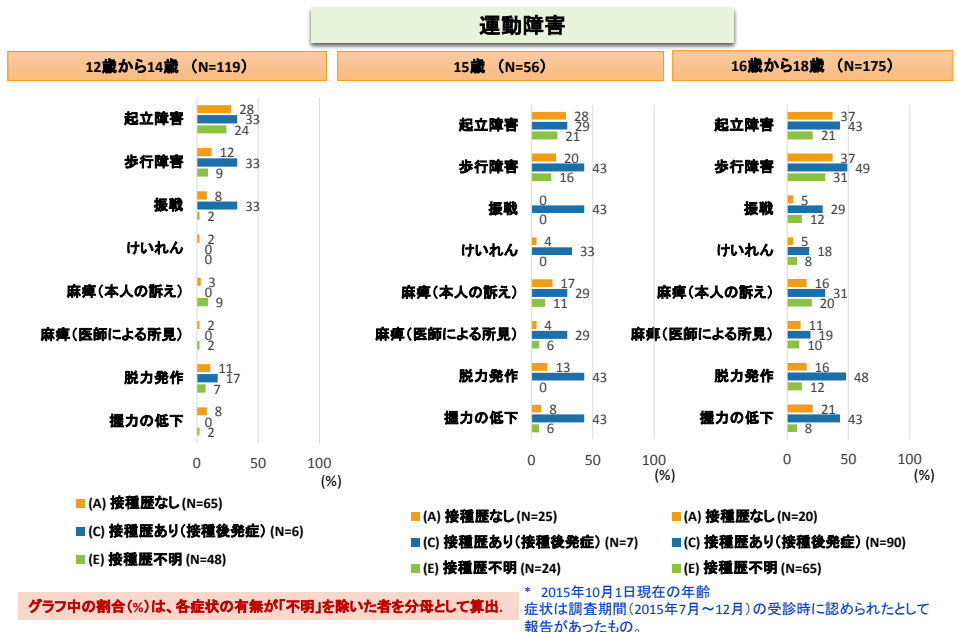


図 8-2. 【二次調査報告症例】個別症状の割合（2）：調査時年齢別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (3) (調査時年齢*別)

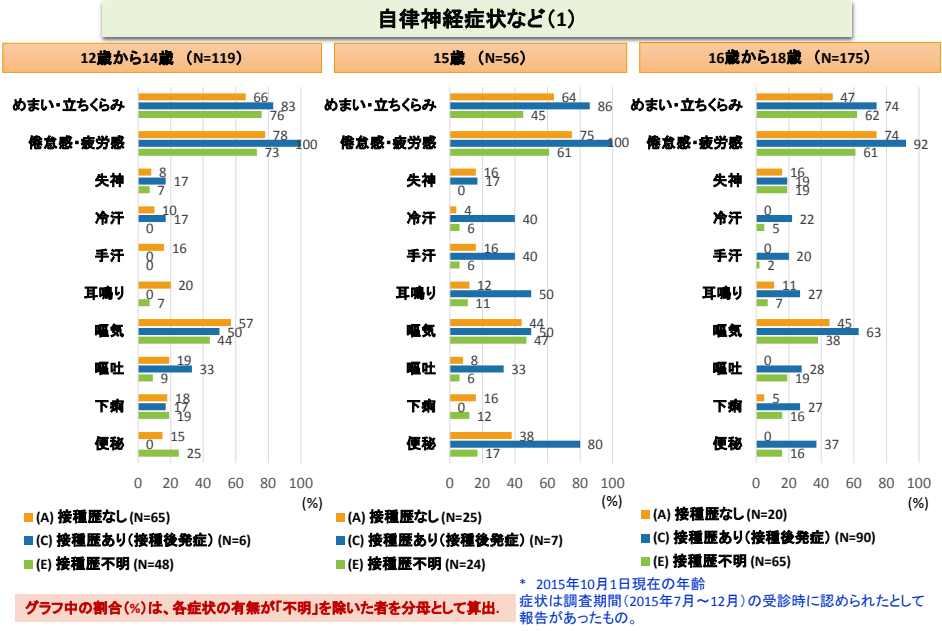


図 8-3. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (3) : 調査時年齢別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子,発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (4) (調査時年齢*別)

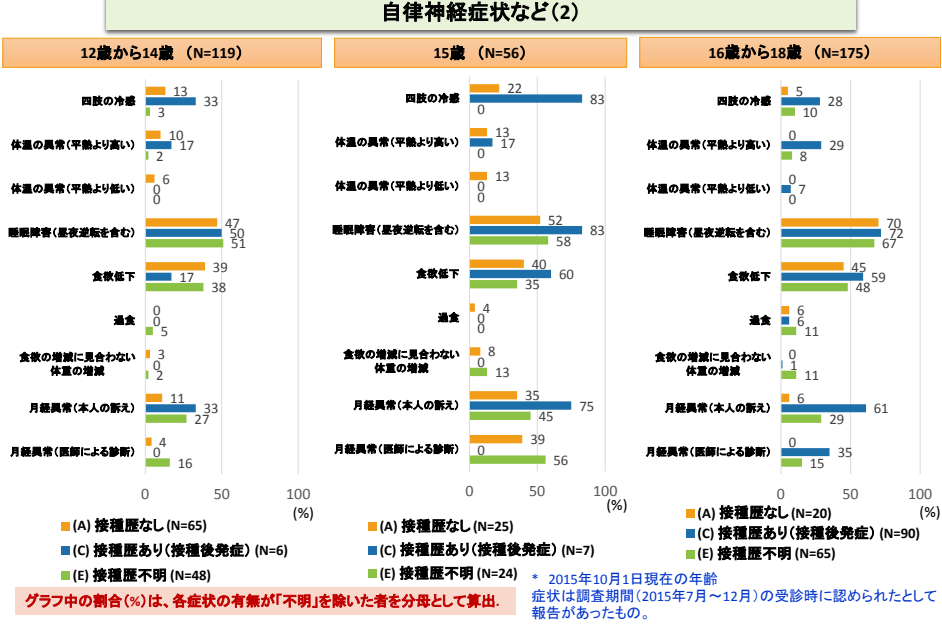
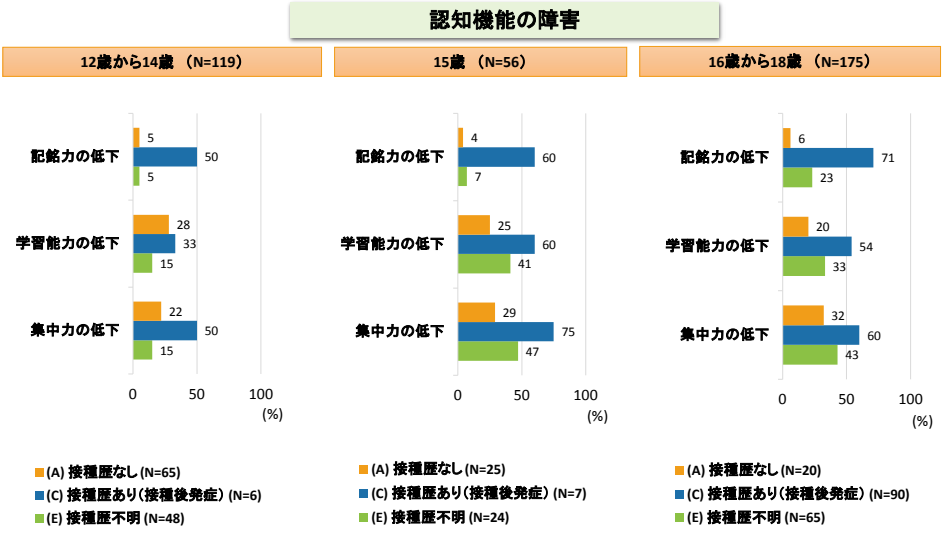


図 8-4. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (4) : 調査時年齢別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子,発症時年齢 12 歳以上) .

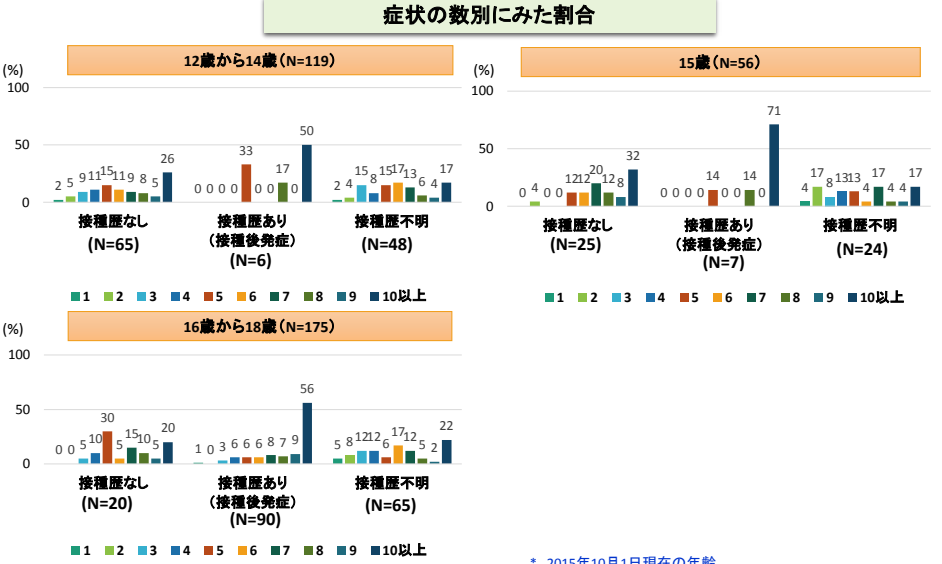
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (5) (調査時年齢*別)



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。
* 2015年10月1日現在の年齢
 症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 8-5. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (5) : 調査時年齢別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
症状の全体的な傾向 (1) (調査時年齢*別)

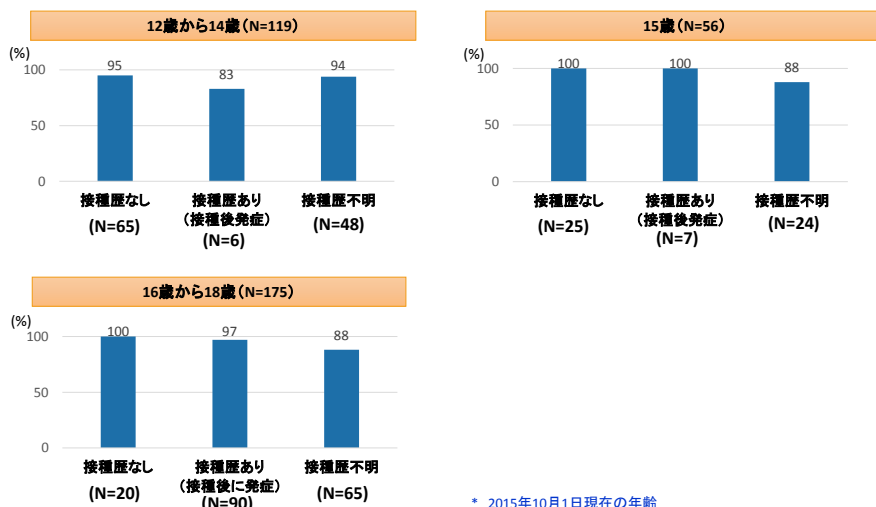


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。
* 2015年10月1日現在の年齢
 症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 8-6. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 (1) : 調査時年齢別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 症状の全体的な傾向(2)（調査時年齢*別）

「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合



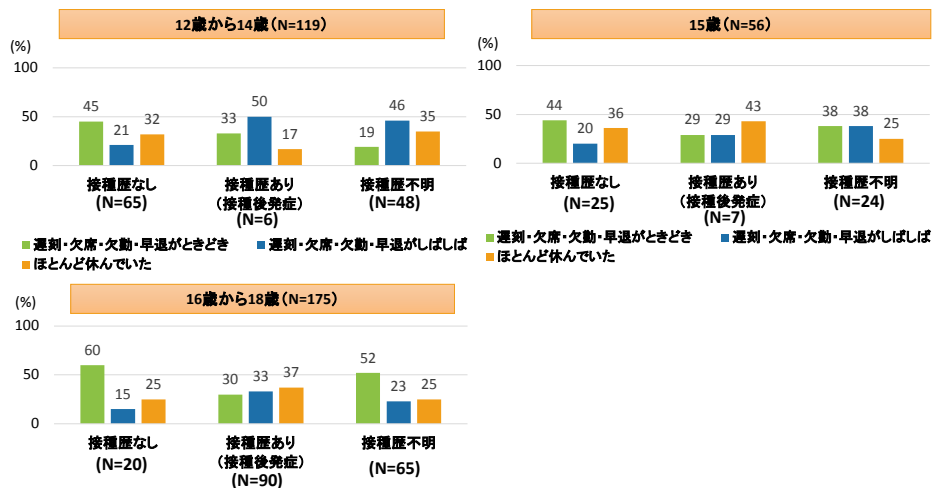
* 2015年10月1日現在の年齢
 症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

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 8-7. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 (2) : 調査時年齢別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 就学・就労状況(1)（調査時年齢*別）

就学・就労状況



* 2015年10月1日現在の年齢
 就学・就労状況は、調査期間のうち症状があった期間における平均的な状況。

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 8-8. 【二次調査報告症例】就学・就労状況 (1) : 調査時年齢別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
就学・就労状況（2）（調査時年齢*別）

自宅での過ごし方（就学・就労状況で「ほとんど休んでいた」場合）

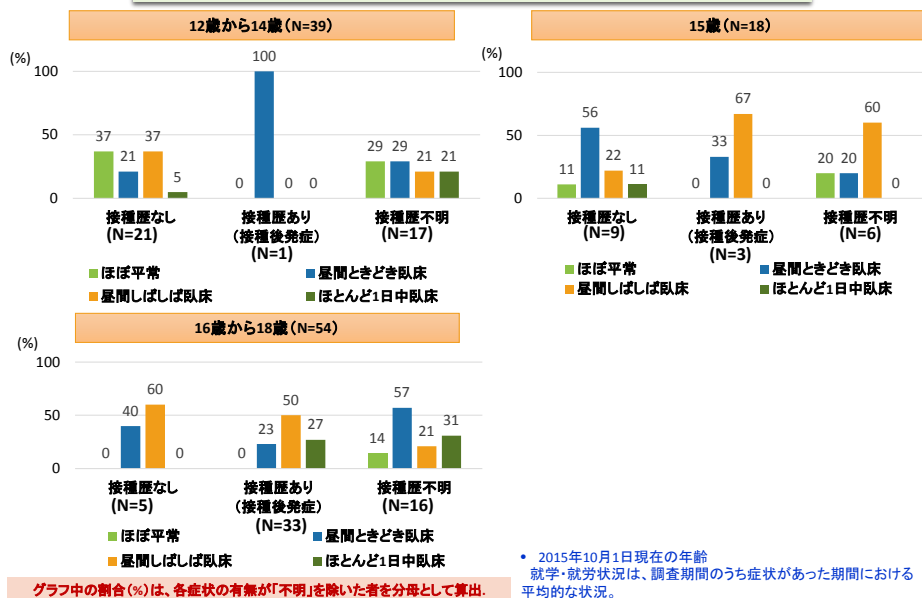
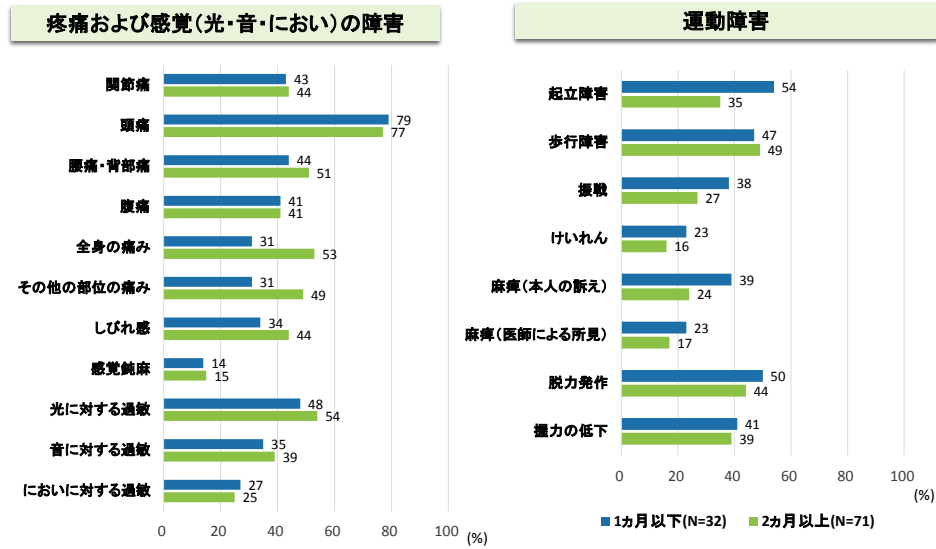


図 8-9. 【二次調査報告症例】就学・就労状況（2）：調査時年齢別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合（1）（発症直前の接種から発症までの期間別）

HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上



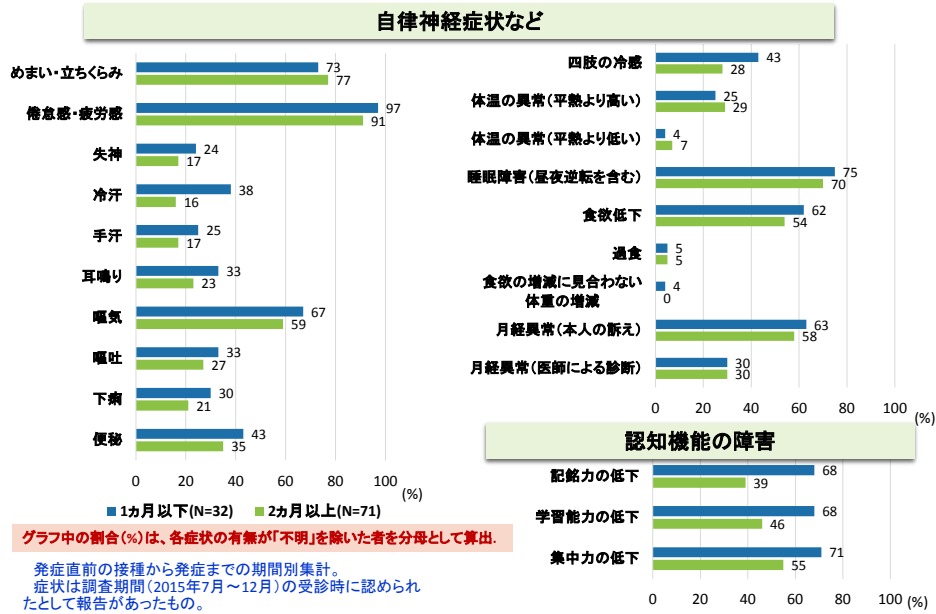
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

発症直前の接種から発症までの期間別集計。
症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 9-1. 【二次調査報告症例】個別症状の割合（1）：発症直前の接種から発症までの期間別（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）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合（2）（発症直前の接種から発症までの期間別）

HPVワクチン接種後に発症し「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。

発症直前の接種から発症までの期間別集計。
症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 9-2. 【二次調査報告症例】個別症状の割合（2）：発症直前の接種から発症までの期間別（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）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 症状の全体的な傾向と、就学・就労状況（発症直前の接種から発症までの期間別）

HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上

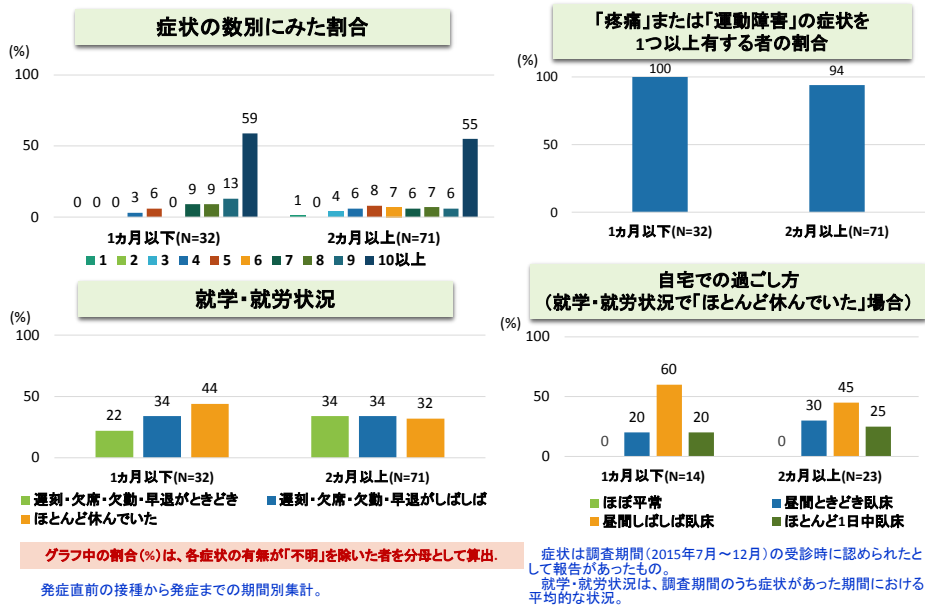


図 9-3. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向と就学・就労状況：発症直前の接種から発症までの期間別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (1) (症状の持続期間*別)

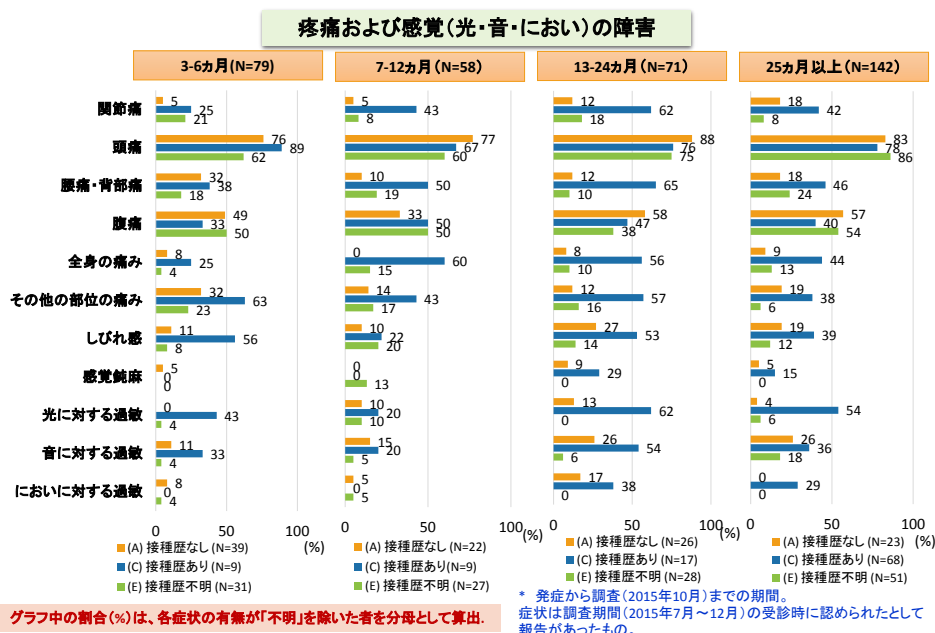


図 10-1. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (1) : 症状の持続期間別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (2) (症状の持続期間*別)

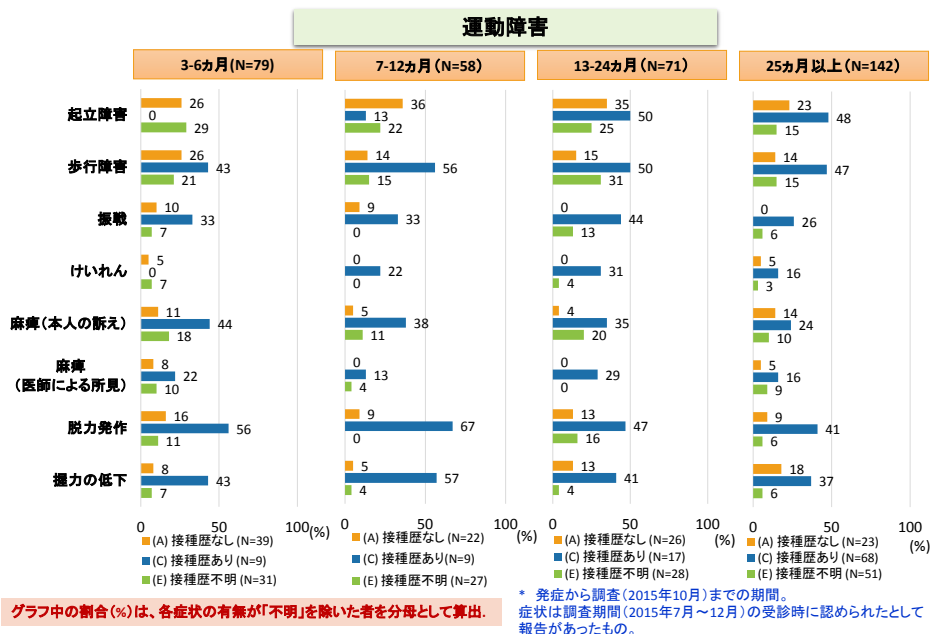


図 10-2. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (2) : 症状の持続期間別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (3) (症状の持続期間*別)

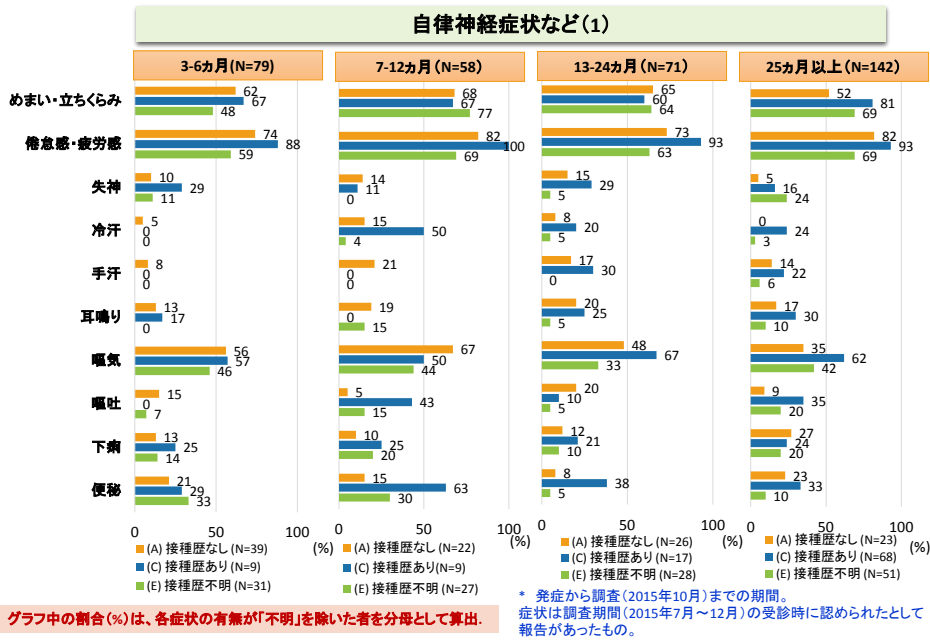


図 10-3. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (3) : 症状の持続期間別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (4) (症状の持続期間*別)

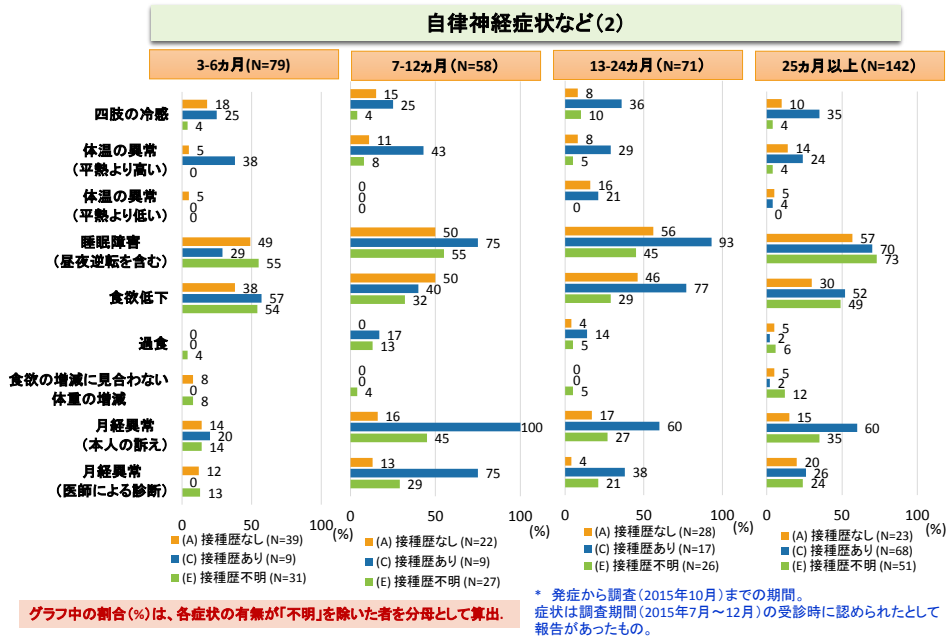
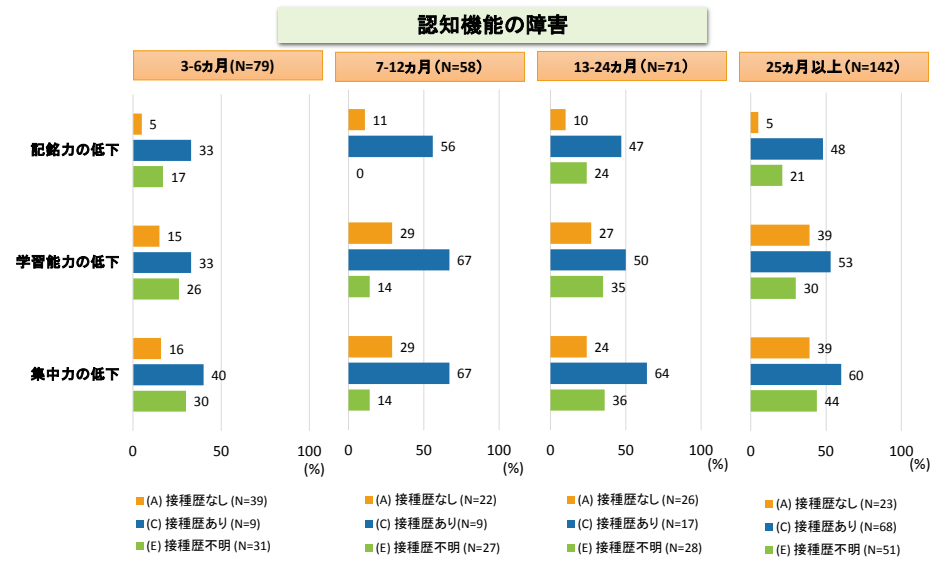


図 10-4. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (4) : 症状の持続期間別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合（5）（症状の持続期間*別）



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。
 * 発症から調査(2015年10月)までの期間。症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 10-5. 【二次調査報告症例】個別症状の割合（5）：症状の持続期間別（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）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
症状の全体的な傾向（1）（症状の持続期間*別）

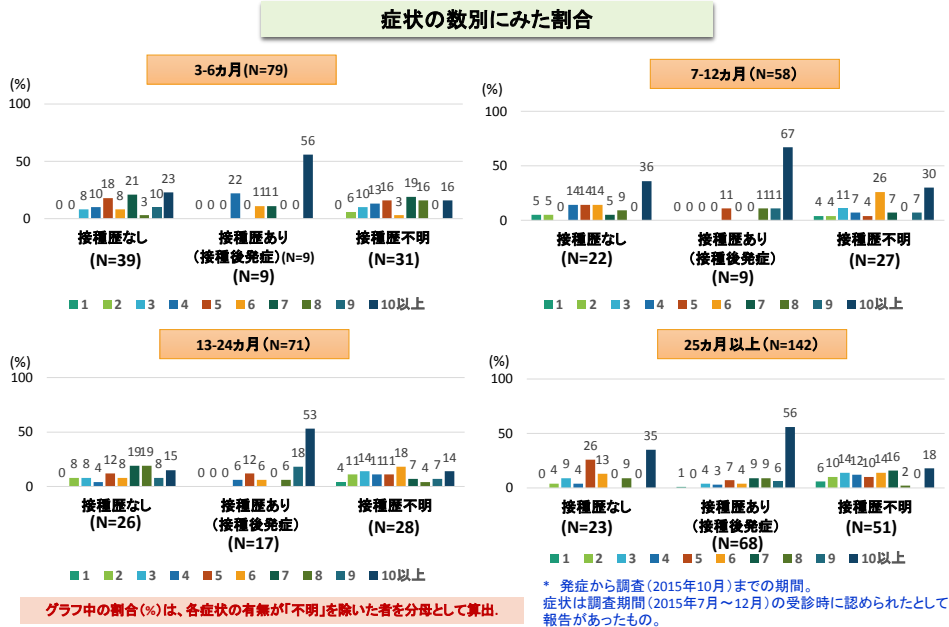


図 10-6. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向（1）：症状の持続期間別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 症状の全体的な傾向 (2) (症状の持続期間*別)

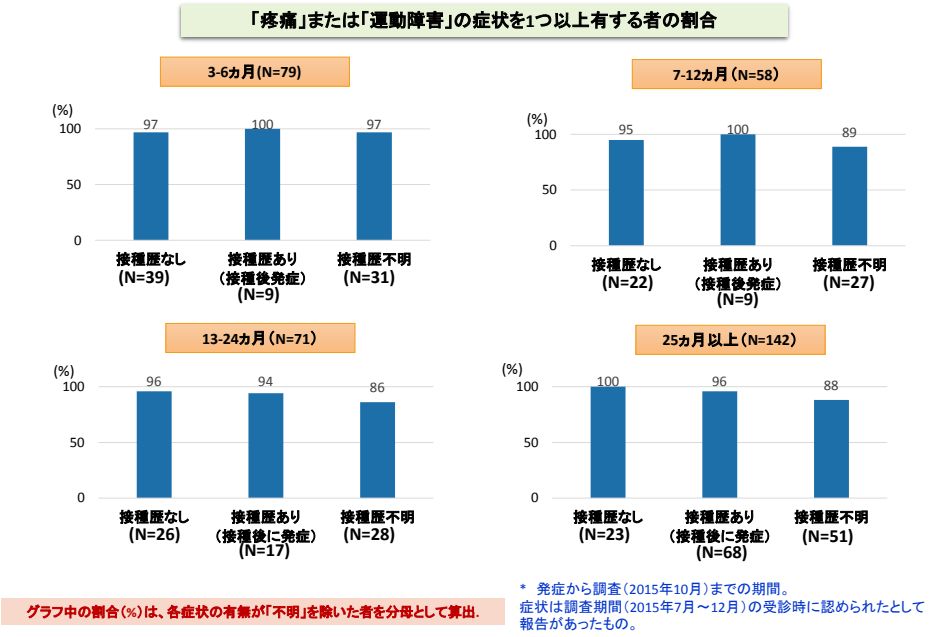


図 10-7. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 (2) : 症状の持続期間別 (取り扱い②)による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上).

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 就学・就労状況(1) (症状の持続期間*別)

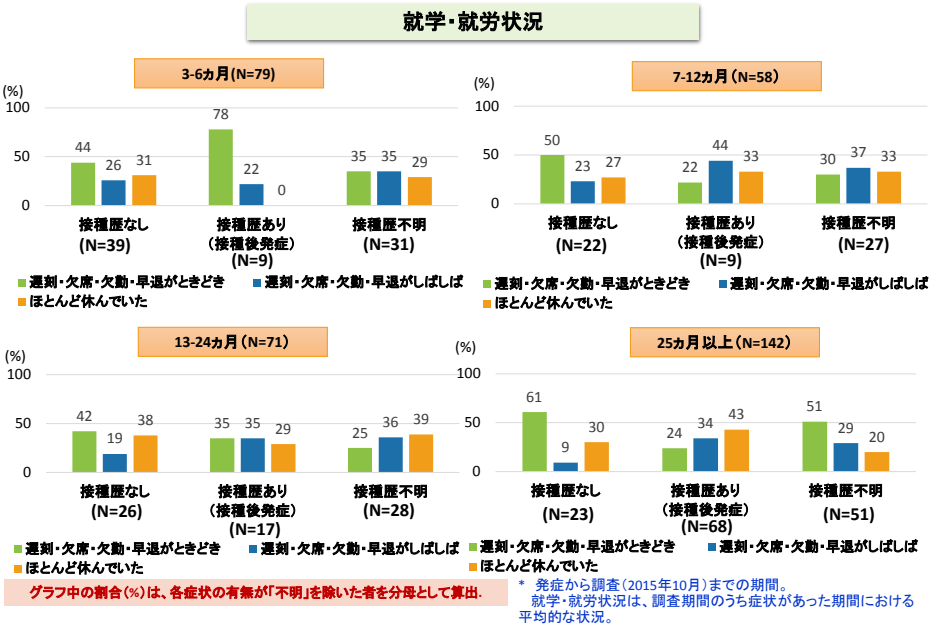
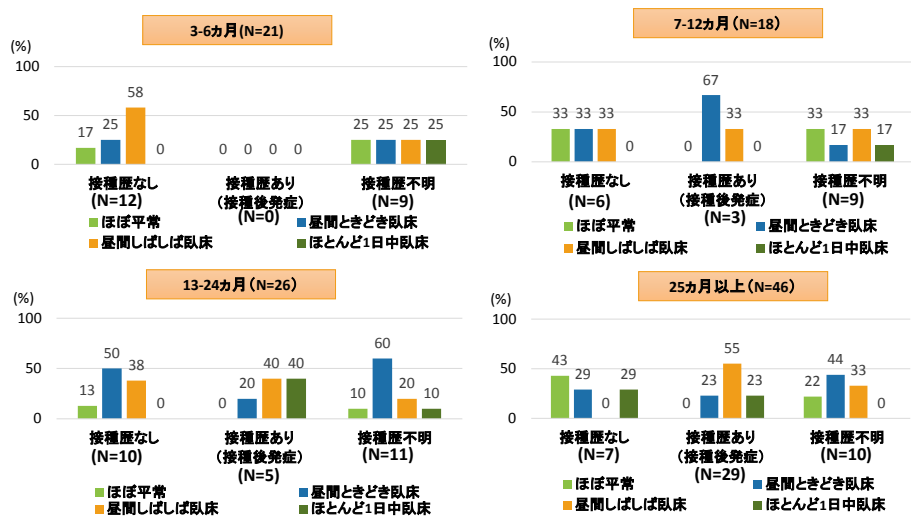


図 10-8. 【二次調査報告症例】就学・就労状況 (1) : 症状の持続期間別 (取り扱い②)による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上).

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
就学・就労状況（2）（症状の持続期間*別）

自宅での過ごし方（就学・就労状況で「ほとんど休んでいた」場合）



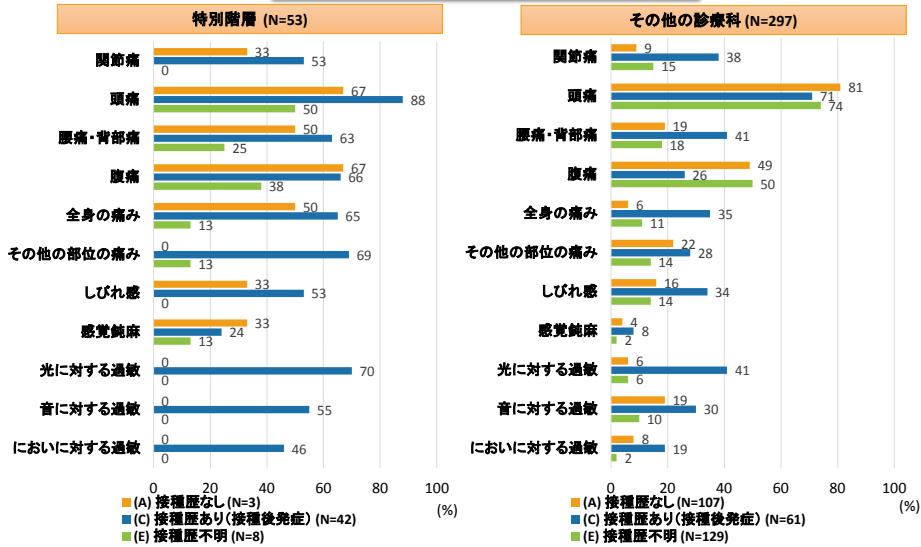
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 発症から調査(2015年10月)までの期間。
就学・就労状況は、調査期間のうち症状があった期間における平均的な状況。

図 10-9. 【二次調査報告症例】就学・就労状況（2）：症状の持続期間別（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）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (1) (報告診療科別)

疼痛および感覚(光・音・におい)の障害



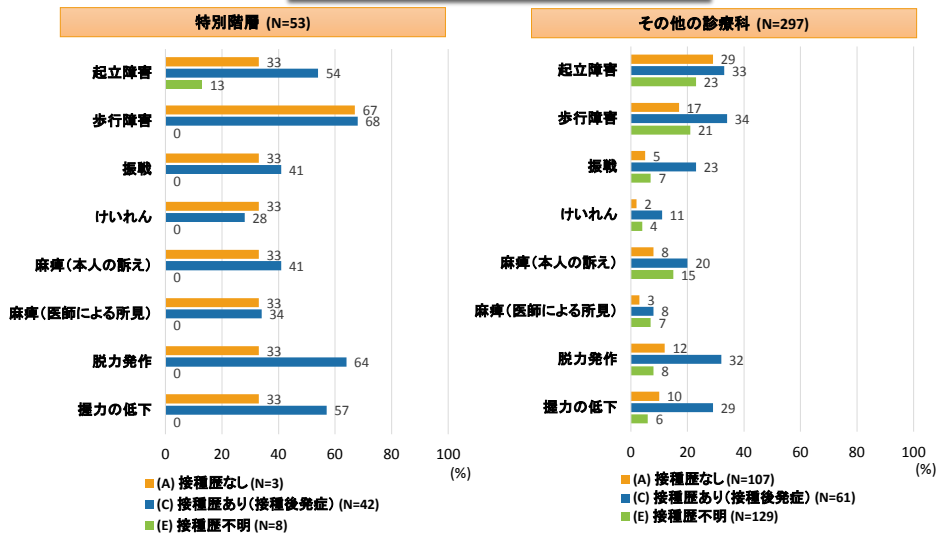
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 11-1. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (1) : 報告診療科別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (2) (報告診療科別)

運動障害

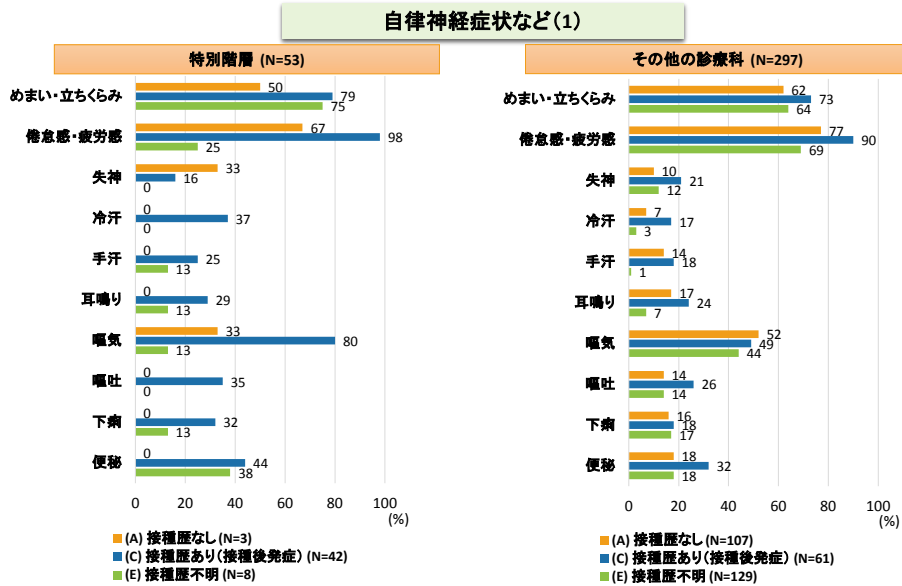


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

症状は調査期間(2015年7月~12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 11-2. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (2) : 報告診療科別 (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) .

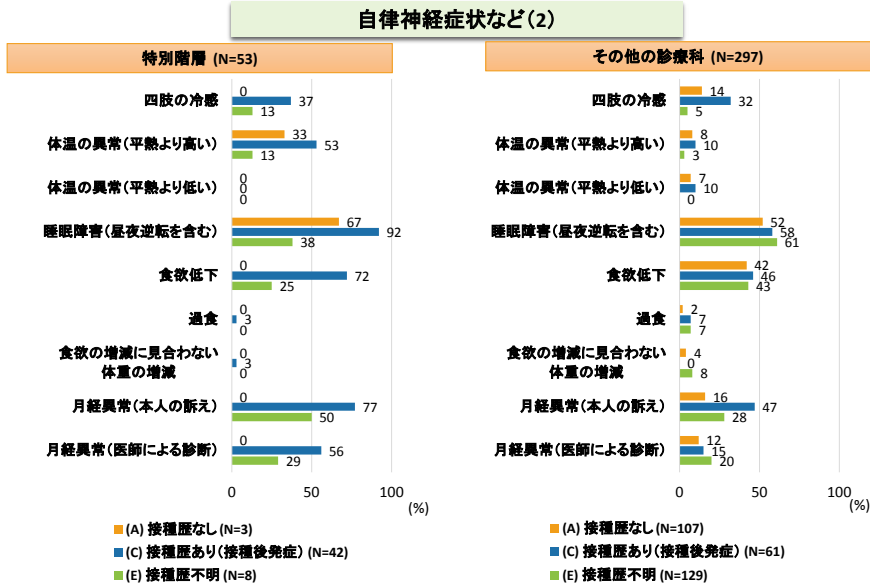
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (3) (報告診療科別)



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。症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 11-3. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (3) : 報告診療科別 (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) .

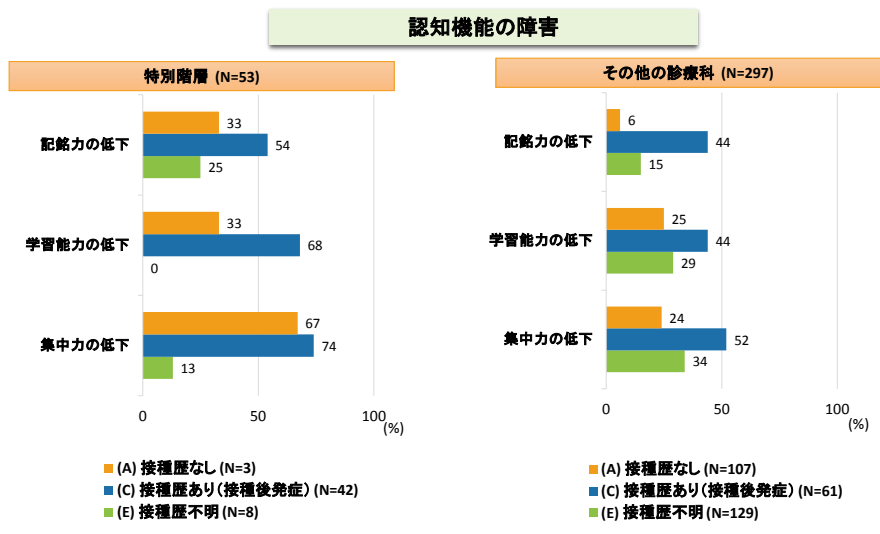
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (4) (報告診療科別)



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。症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 11-4. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (4) : 報告診療科別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (5) (報告診療科別)



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。 症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

図 11-5. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (5) : 報告診療科別 (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) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
症状の全体的な傾向 (報告診療科別)

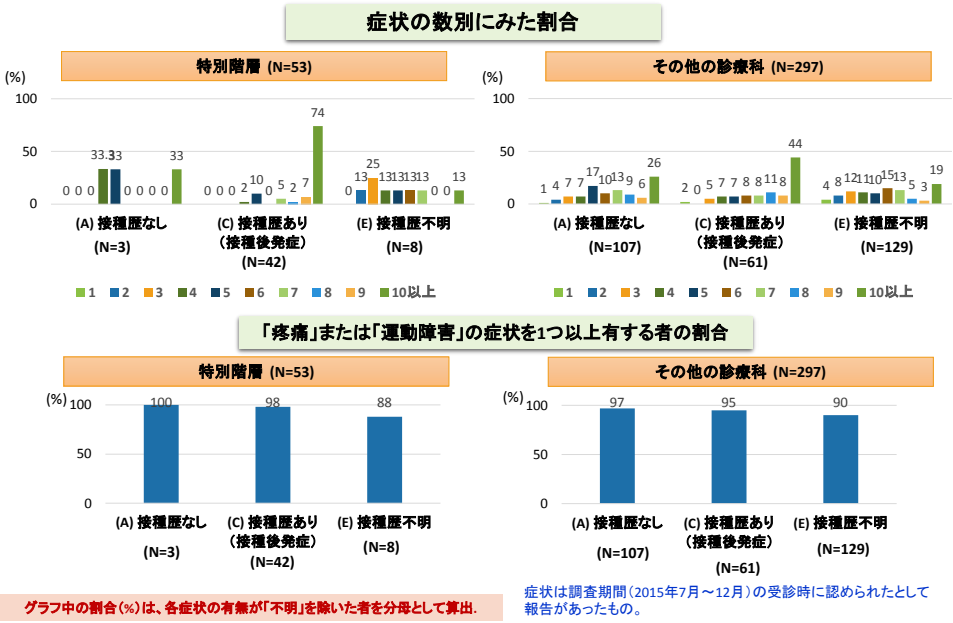


図 11-6. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 : 報告診療科別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
就学・就労状況（報告診療科別）

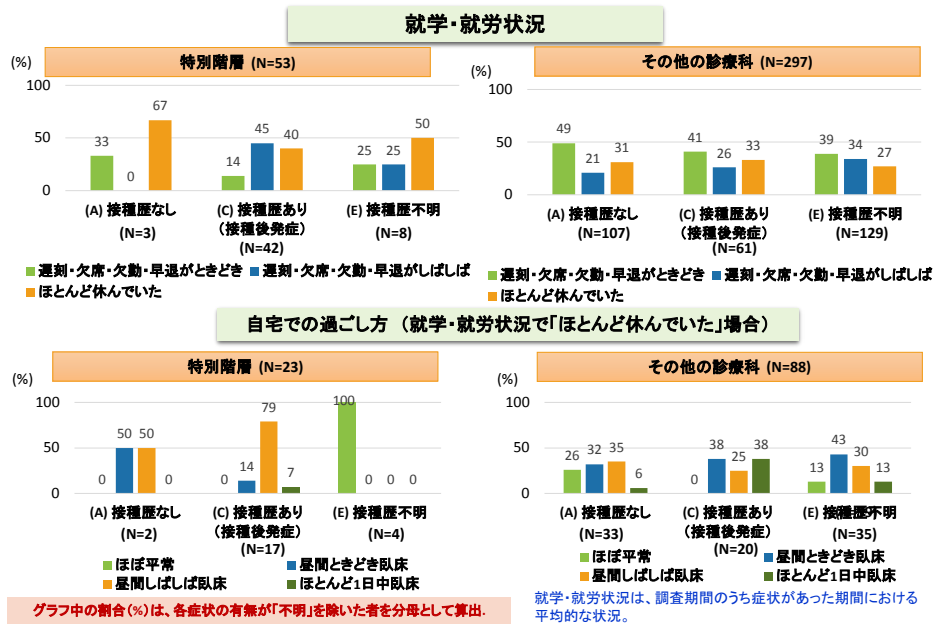


図 11-7. 【二次調査報告症例】就学・就労状況，：報告診療科別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (1) (主治医の判断・診断名別)

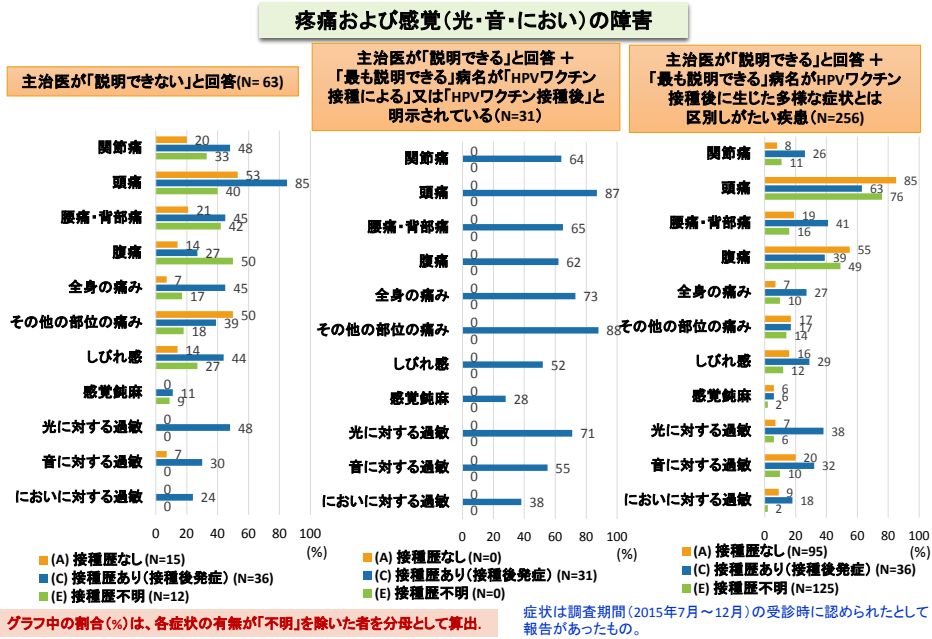


図 12-1. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (1) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②)による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上).

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (2) (主治医の判断・診断名別)

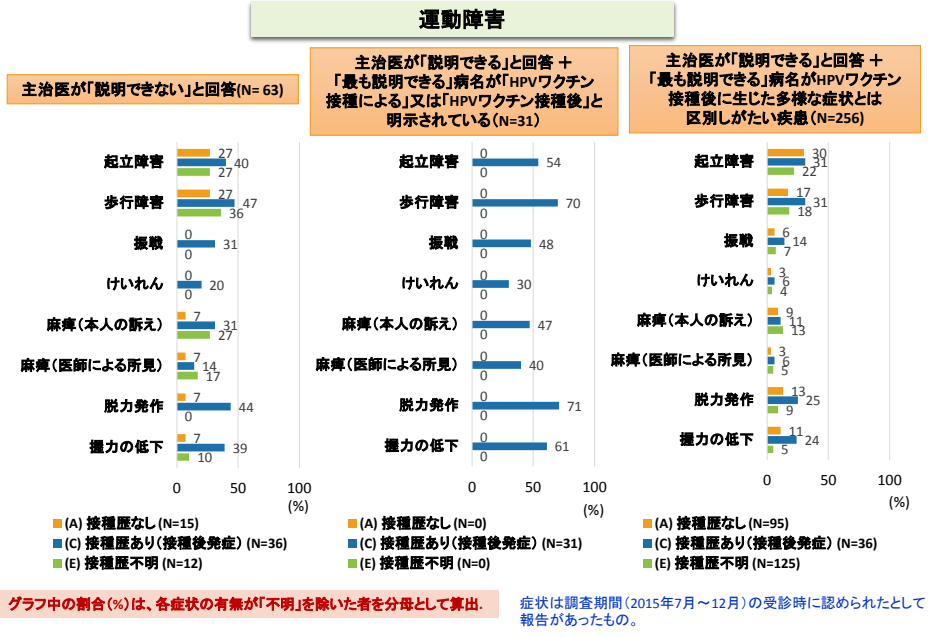


図 12-2. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (2) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②)による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上).

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (3) (主治医の判断・診断名別)

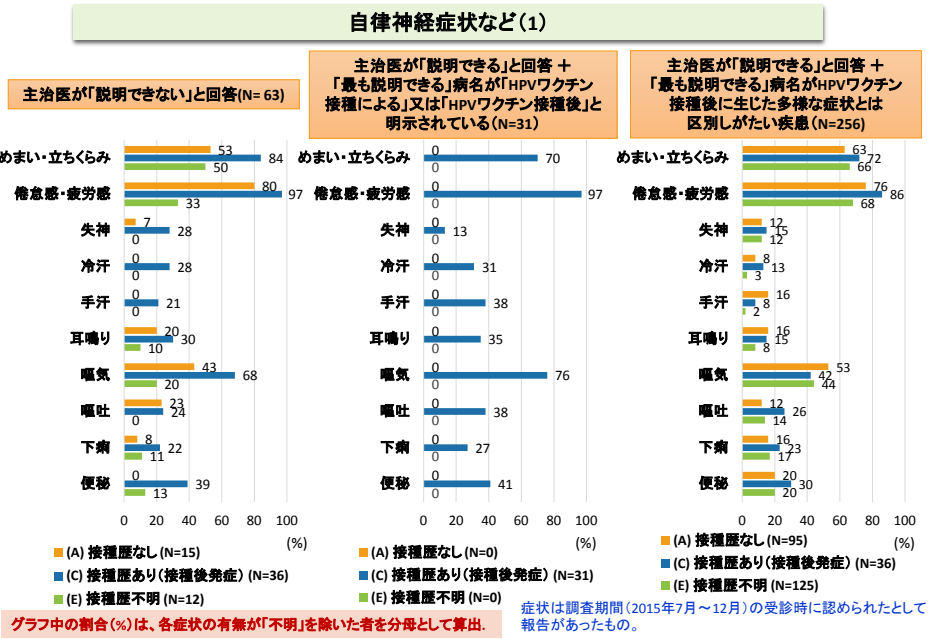


図 12-3. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (3) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (4) (主治医の判断・診断名別)

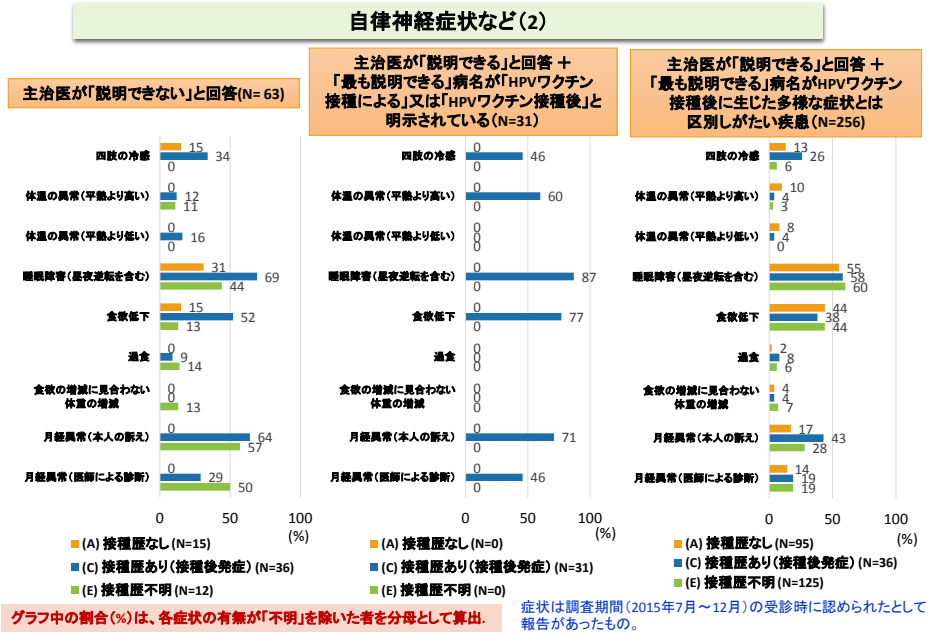


図 12-4. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (4) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (5) (主治医の判断・診断名別)

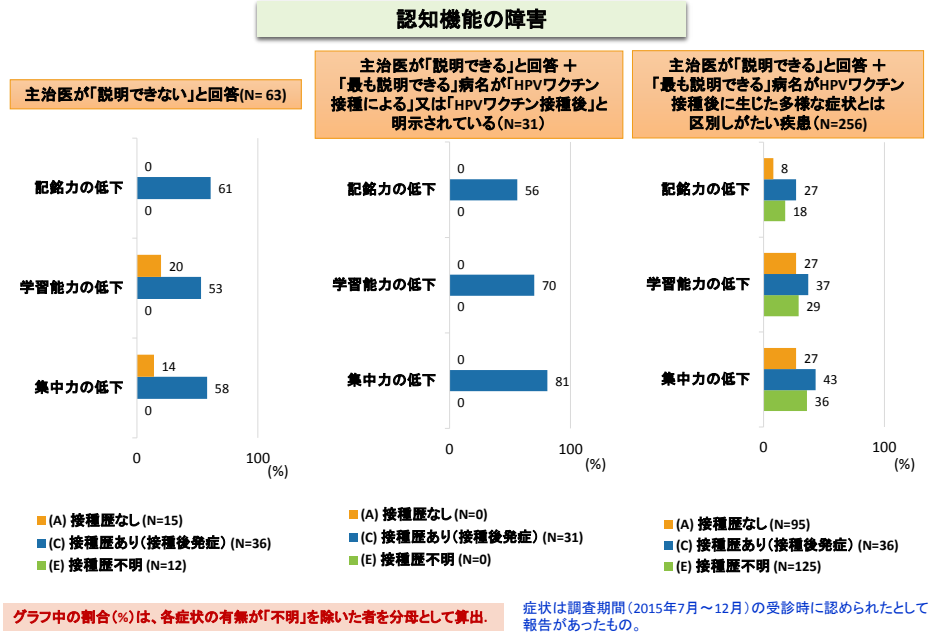


図 12-5. 【二次調査報告症例】個別症状の割合 (5) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
症状の全体的な傾向 (1)(主治医の判断・診断名別)

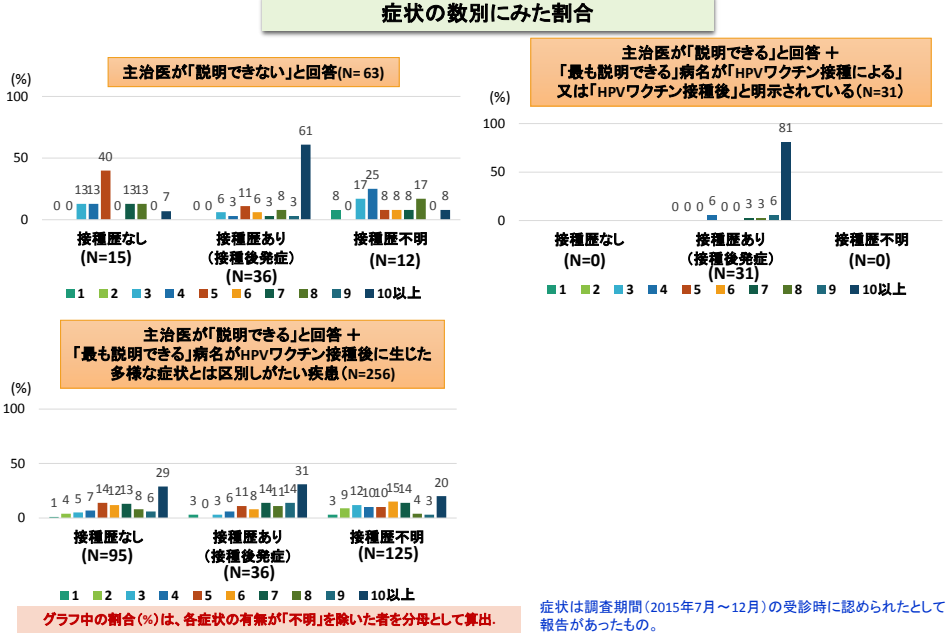


図 12-6. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 (1) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 症状の全体的な傾向 (2) (主治医の判断・診断名別)

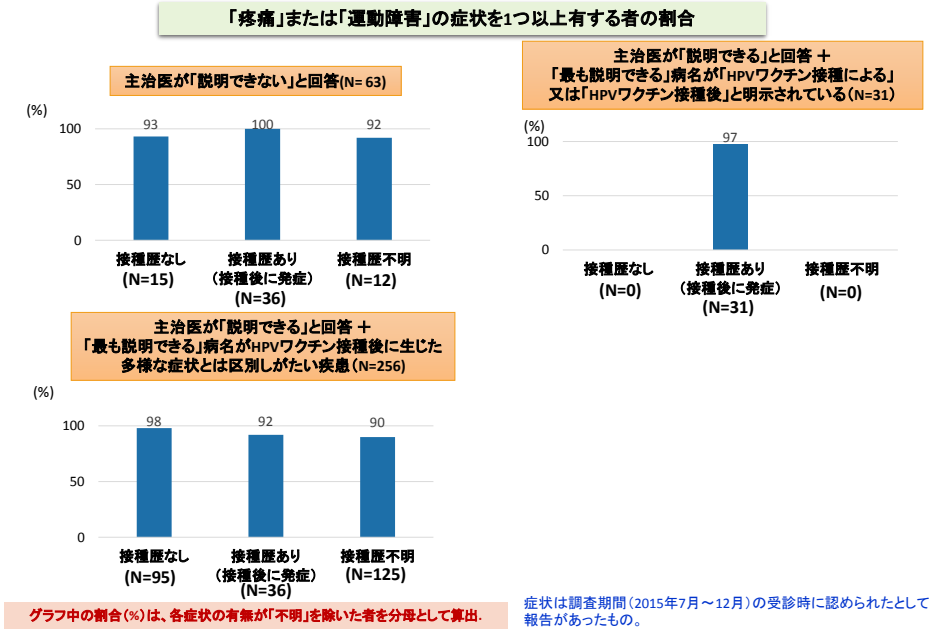


図 12-7. 【二次調査報告症例】症状の全体的な傾向 (2)：主治医の判断・診断名別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
 就学・就労状況(1) (主治医の判断・診断名別)

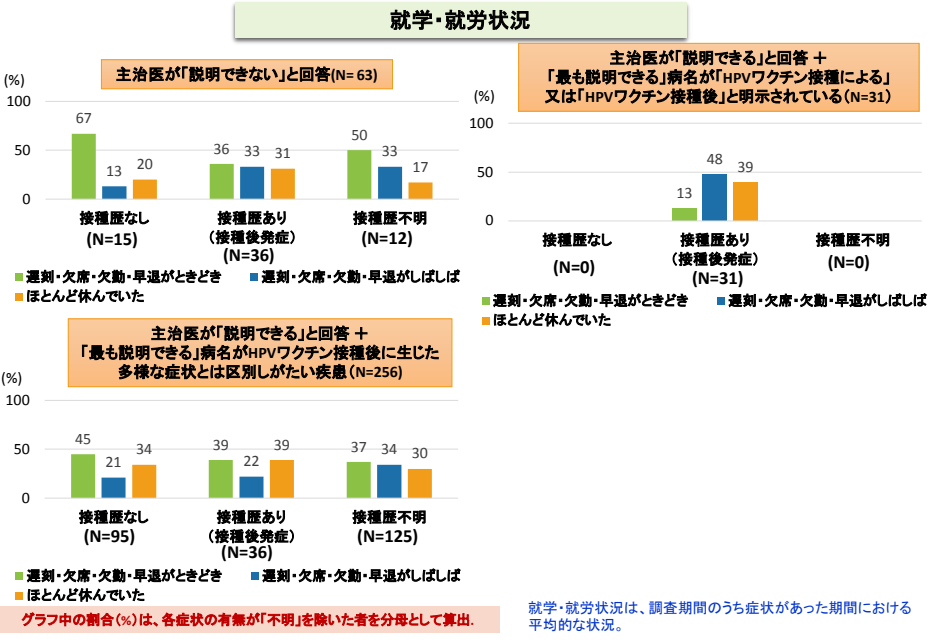


図 12-8. 【二次調査報告症例】就学・就労状況 (1)：主治医の判断・診断名別（取り扱い②による「多様な症状」を有する女子，発症時年齢 12 歳以上）。

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
就学・就労状況(2) (主治医の判断・診断名別)

自宅での過ごし方（就学・就労状況で「ほとんど休んでいた」場合）

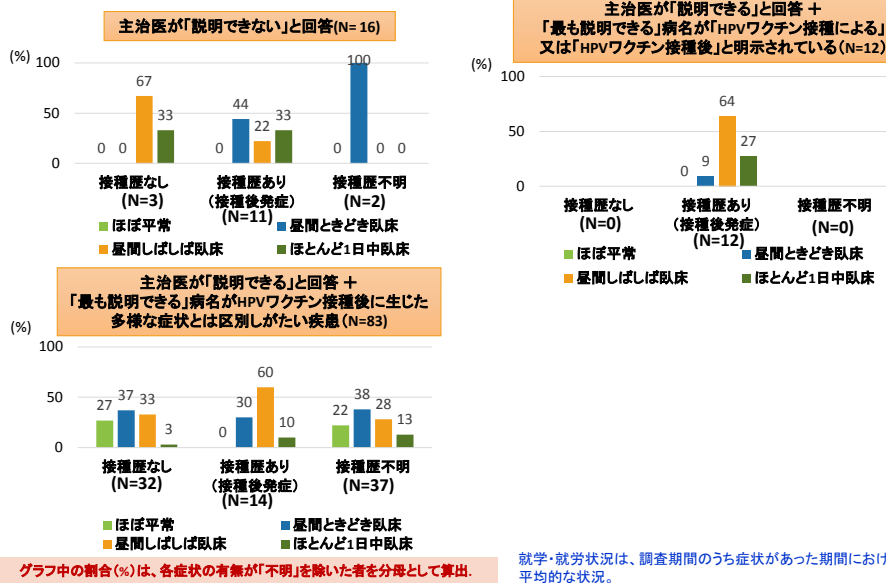


図 12-9. 【二次調査報告症例】就学・就労状況 (2) : 主治医の判断・診断名別 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上) .

表 3-1. 【二次調査報告症例】傷病名の分布：HPV ワクチン接種歴がなく「多様な症状」を有する女子のうち、症状の数が 10 以上である者（29 名）（取り扱い②による「多様な症状」、発症時年齢 12 歳以上）。

HPV ワクチン接種歴がなく「多様な症状」を有する女子のうち 症状の数が10以上である者(29名)の傷病名 発症時年齢12歳以上、取り扱い②					
表の区分*	傷病名	別表別 人数	傷病名別 人数	別表別 報告診療科数	傷病名別 報告診療科数
別表1	過敏性腸炎1	1	1	1	1
別表2	—	0	0	—	—
別表3	起立性調節障害4、体位性頻脈症候群1	28	5	23	5
	適応障害3		3		1
	身体表現性障害3		3		3
	うつ病1、思春期うつ病1		2		2
	社会不安障害1、不安神経症1		2		2
	線維筋痛症1、若年性線維筋痛症1		2		2
	心身症1、心因性疼痛症1		2		2
	心的外傷後ストレス障害		1		1
	何らかの発達の偏り		1		1
	睡眠リズム障害		1		1
	自己免疫脳症		1		1
	脳脊髄液減少症		1		1
	慢性疲労症候群		1		1
	外傷性頸部症候群		1		1
神経性無食欲症	1	1			
虐待	1	1			
合計		29	24	27	

* 別表1:主治医が、記載した傷病名で症状を「説明できない」と回答したもの(主病名)
 別表2:主治医が、記載した傷病名で症状を「説明できる」と回答し、「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」と明示されているもの(「症状を最も説明できる」とした傷病名)
 別表3:主治医が、記載した傷病名で症状を「説明できる」と回答し、「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疾患であるもの(「症状を最も説明できる」とした傷病名)

表 3-2. 【二次調査報告症例】傷病名の分布：HPV ワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子のうち、症状の数が 10 以上である者（58 名）（取り扱い②による「多様な症状」、発症時年齢 12 歳以上）。

HPV ワクチン接種後に発症し、「多様な症状」を有する女子のうち 症状の数が10以上である者(58名)の傷病名 発症時年齢12歳以上、取り扱い②					
表の区分*	傷病名	別表別 人数	傷病名別 人数	別表別 報告診療科数	傷病名別 報告診療科数
別表1	起立性調節障害2、起立性低血圧1	22	3	16	2
	末梢性神経障害性疼痛2、神経障害性疼痛1		3		3
	片頭痛1、頭痛症1		2		2
	てんかん		1		1
	線維筋痛症		1		1
	低血圧		1		1
	アトピー性皮膚炎		1		1
	アレルギー性結膜炎		1		1
	ミオクロームス		1		1
	右上肢振戦		1		1
	記憶力障害		1		1
	経口摂取困難		1		1
	虫垂炎		1		1
	難治性疼痛		1		1
	両膝関節症		1		1
	自己免疫脳症(HPVワクチン接種による)		1		1
	なし		1		1
別表2	自己免疫脳症(HPVワクチン接種による)	25	18	4	1
	HPVワクチン関連神経免疫異常症候群(HANS)		1		1
	HPVワクチン関連神経障害		1		1
	自己免疫性自律神経障害(HPVワクチン接種後)		1		1
	自律神経障害(HPVワクチン接種による)		1		1
	HPVワクチン関連頭痛		1		1
	片頭痛(HPVワクチン接種による)		1		1
起立性調節障害(HPVワクチン接種による)	1	1			
別表3	起立性調節障害3	11	3	8	3
	頭痛2		2		2
	倦怠感2		2		2
	解離性障害		1		1
	心身症		1		1
	複合性局所疼痛症候群		1		1
	左手足のしびれ		1		1
合計		58	28	40	

* 別表1(説明できない)は主病名、別表2、3(説明できる)は主治医が「症状を最も説明できる」とした傷病名

表 3-3. 【二次調査報告症例】傷病名の分布：HPV ワクチン接種歴が不明であり「多様な症状」を有する女子のうち、症状の数が 10 以上である者（26 名）（取り扱い②による「多様な症状」、発症時年齢 12 歳以上）。

HPV ワクチン接種歴が不明であり、「多様な症状」を有する女子のうち 症状の数が10以上である者(26名)の傷病名 <small>発症時年齢12歳以上、取り扱い②</small>					
表の区分*	傷病名	別表別 人数	傷病名別 人数	別表別 報告診療科数	傷病名別 報告診療科数
別表1	全身性エリテマトーデス	1	1	1	1
別表2	—	0	0	—	—
別表3	起立性調節障害5	25	5	18	5
	うつ病4、小児うつ病1		5		5
	身体化障害2、身体表現性障害1 持続性身体表現性疼痛障害1		4		2
	解離性障害2、転換性障害1		3		3
	統合失調症2		2		2
	適応障害		1		1
	不安障害		1		1
	広範性発達障害		1		1
	線維筋痛症		1		1
	機能性運動障害		1		1
	全身性ジストニア		1		1
合計		26	19	24	

* 別表1(説明できない)は主病名、別表2、3(説明できる)は主治医が「症状を最も説明できる」とした傷病名

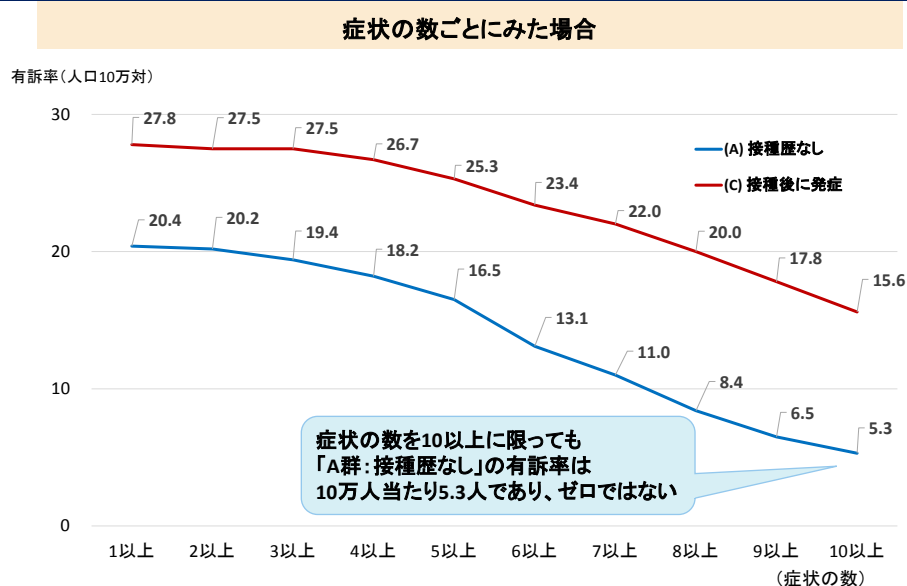
表 4. 【有訴率の推計】有訴率に影響しうる要因を考慮した分析 (1): 接種から発症までの期間 (取り扱い②による「多様な症状」を有する女子, 発症時年齢 12 歳以上, 「接種後発症」のみ)。

女子, 発症時年齢12歳以上
 HPVワクチン接種後に発症し、「多様な症状」を有する患者の
 期間有訴率(2015年7月～12月):直近接種～発症の期間別

	取り扱い②		
	直近接種～ 発症の期間	二次調査報告症例中、 「直近接種～発症」が 当該期間の者が占める割合	12～18歳における 期間有訴率 [人口10万人あたり]
接種後発症	(考慮せず)	1.00	27.8
	1年以内	0.63	17.5
	6ヵ月以内	0.55	15.3
	3ヵ月以内	0.41	11.4
	1ヵ月以内	0.31	8.6
接種歴なし(参考)	—	—	20.4

図 13. 【有訴率の推計】有訴率に影響しうる要因を考慮した分析 (2): 症状の数 (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, 「接種歴なし」と「接種後発症」)

女子における「多様な症状」の期間有訴率(2015年7月～12月) の分析
 (多様な症状の取り扱い②, 調査時年齢12～18, 発症時年齢12歳以上)



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)

分担研究報告書

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

子宮頸がん予防対策において、ヒトパピローマウイルスワクチン（以下、HPV ワクチン）を巡る施策は、子宮頸がん検診の受診率向上とともに車の両輪のごとく推進されるべき重要課題である。しかし、HPV ワクチンの接種率は 2013 年 6 月 14 日以降、積極的勧奨の差し控えによって著しく低下しており、若年女性が被る子宮頸がんリスクは年々勢いを増している。公衆衛生上の観点からは、このような事態をこれ以上、看過することはできないと考えられる。

本調査は、厚生労働行政推進調査事業費補助金の新興・再興感染症およ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）における安全性評価研究に位置づけられるものであり、接種後に生じたとされる多様な症状にみられる特有の症状を追跡し、時間経過とともに改善や悪化などの変化はどの程度みられるのか評価する。また個々の症例における症状の軽重や就学・就労など生活への支障について、関連要因を見出し、予後の評価や診療体制の整備に役立てることを目的とした。

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っていることが示唆された。

A. 研究目的

HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る厚生労働省指定の協力医療機関 * (以下、「協力医療機関」) および連携施設において、加療継続中の患者本人及び保護者に協力を依頼し、同意の得られた方を対象に、個別の臨床特性や就学・就労といった日常生活への支障の程度についての追跡 (フォローアップ) 調査を実施した。ワクチン接種後の「多様な症状」の臨床像を明らかにし、経過を縦断的に追跡調査することにより、今後、有害事象が生じた場合の診療体制の在り方や症状の改善に向けた積極的取組みに資する貴重な臨床経過を収集し、評価検討を行うことを目的とした。

* 2017年11月15日時点で47都道府県の85施設92診療科 (別添資料)

B. 研究方法

1) デザイン: 縦断的観察研究 (期間: 2015年度の倫理委員会承認時点~2018年3月31日)

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うけ 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: 調査の内容を理解し、参加協力を同意できることを条件とし、以下の組入れ基準を満たす患者を対象とした。

<組入れ基準 (症例の定義) >

・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 ワクチンの接種後に、以下の (ア)

~ (オ) のいずれかの症状 (※1) を有す

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) 調査手順:

<調査の概要>

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した。回答結果の収集は、REDCap^{※2)} システムを用い、電子化済みの匿名化データとして事務局内のデータセンター (サーバー) に格納した。図1に調査の概要を示した。

2015年10月30日付で研究班事務局の大阪大学における倫理審査委員会での承認 (承認番号: 15307、承認日: 2015年10月30日) が得られ、

同年の12月17日に厚労省からの協力依頼文書とともに協力医療機関宛に調査依頼状を送付した。12月23日および2016年1月27日の2回、協力医療機関を対象とした説明会を開催し、調査への参加希望者のいる協力医療機関等においては、速やかに倫理審査委員会における承認を得ていただけるように働きかけた。

なお、調査協力支援金（初回10,000円、2回目以降7,000円）の支払いに必要な手続きは事務局に専任の財務担当係を設け、個人情報の取り扱いへの配慮を行った。

以降、倫理審査委員会の承認が得られた施設より随時患者登録を開始し、研究終了期間1ヵ月前となる2018年2月末までを、調査票回収最終月とし、それ以降の調査票提出については解析対象から除外することの周知徹底を行った。

調査票の回答については、主治医また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ならびに署名をして提出するよう依頼した。調査票の提出は毎月1回の頻度で行い、個人によっては受療間隔が1ヵ月以上離れている場合もあると考えられたために所定月数分をまとめて提出してもよいこととした。

各協力医療機関等においては、回答漏れ等のデータに関する事務局からの問い合わせに対して、いつでも診療録（カルテ）と照合可能なように、機関内連番（独自に付与）と診療録番号の対応表を保管していただくよう依頼した。

(※2) *REDCap; Research Electronic Data Capture* (医学研究データ集積管理システム) の利用。症例フォローアップ調査専用症例登録、回答票の入力をすべてオンライン化し、匿名化情報のみクラウドデータベースにて管理することができる。

<自記式質問紙票によるアンケート調査手順>

(資料1-a, b, c, 資料2-a, b, c)

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2回目以降回答票には治療形態に応じて「入院あり」と「入院なし」の2種を準備しており、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、受療間隔が1ヵ月以上空いてしまう場合は、所定の月数分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) 解析項目および方法

【解析1】初回調査表の集計

1. 基本特性項目(初回調査票のみに含まれる)

- ① 年齢：初回接種時、初回症状出現直前の接種時、発症時、登録時
- ② 初回症状出現直前の HPV ワクチン接種日から症状出現までの期間
- ③ 発症から登録までの期間
- ④ HPV ワクチン接種後初回調査記入時までを受けた診断名

2. 変化を観察した項目(2回目以降の調査票にも含まれる)のうち初回分

- ⑤ 最もつらかった症状
- ⑥ 症状の組み合わせ
- ⑦ 症状の数
- ⑧ HPV ワクチン接種後に生じた症状による継続的な就学・就労の支障の程度
- ⑨ 現在の病気の状態(1-10)

【解析2】2回目以降調査票の分析

症状等の継時的変化を評価するために時系列解析を行なった。2回目以降調査で収集可能な情報には、以下の項目がある。

- 現在の症状(過去1ヵ月以内)
- 最もつらかった症状(過去1ヵ月以内)
- A: 継続的な就学・就労への支障の程度
(0:支障なし、1:ときどき支障あり、2:しばしば支障あり、3:ほとんど休んでいた)
- B: 現在の病気の状態(1-10)
(最悪の状態を10として、1-10で評価)
- 入院の状況(入院時のみ)

変化のパターンを「改善」、「不変または動揺」、「悪化」の3つに分類するため、個人ごとのA: 継

続的な就学・就労への支障の程度（0-3）および B: 現在の病気の状態（1-10）の時系列プロットに対して最小二乗法による回帰直線を求め、回帰式より推定した初期値と最終値の差分を変化量とした。変化量の算出方法および分類基準を図2に示す。

- ⑩ 「A:継続的な就学・就労への支障の程度」の解析
- ⑪ 「B:現在の病気の状態（1-10）」の解析
- ⑫ 治療に関する解析：1施設あたりの登録症例数別に見た治療内容

【解析3】第31回副反応検討部会報告（中間解析）の追加解析

変化のパターンについて検討した2つの項目に関する追加の分析を行った。

- ⑬ 登録までの経過に関する分析
(A:継続的な就学・就労への支障の程度の調査開始以前の経過についてのみ)
- ⑭ AおよびBの変化のパターンの「一致」「不一致」に着目した評価・検討
- ⑮ AおよびBの変化のパターンの「一致」「不一致」に着目し、「一致」群における各スコアの平均値の分布に関する検討

7) 倫理面への配慮

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 2015年10月30日付で研究班事務局の大阪大学における倫理審査委員会での承認（承認番号：15307、承認日：2015年10月30日）が得られ、同年の12月17日に厚労省からの協力依頼文書と

ともに協力医療機関宛に調査依頼状を送付した。

C. 研究結果

【概要】 2018年2月末までに、15都道府県の17協力医療機関等より参加協力が得られ、64例の参加登録があった。しかし、このうち3例は登録後に同意撤回の申し出があったため除外した。さらに1症例は登録のみで回答票の提出はなかった。

解析対象者設定フローを図3に示す。同意撤回およびデータ入力のない症例を除き、いずれかの入力データを有する症例は合計60例であり、このうち初回調査票のみ回答した3例、および症状発現日がワクチン初回接種日以前となっていた1例を除く56例を解析の対象とした。図4は解析対象者の登録年月および調査票提出月を示しており、初回調査票：56枚、2回目以降調査票：804枚、追跡期間は平均15.9ヵ月であった。表1は1施設当たりの登録症例数で分類した施設数と各カテゴリにおける症例数を示す。登録症例数別の施設数分布では、1症例の施設が最多（9施設）、次いで2症例（4施設）であり、残りの施設は5～18症例とばらつきがみられた。

【解析1】初回調査表の集計

図5に、初回調査票の集計による各年齢ごとの分布および平均年齢を示す。初回接種時年齢の平均：13.7歳、初回症状出現直前の接種時年齢の平均：13.9歳、発症時年齢の平均：14.1歳、登録時年齢の平均：18.2歳であった。

図6は、初回症状出現直前のHPVワクチン接種日から症状出現までの期間を示す。接種後1ヵ月以内に症状出現したのは21例（37.5%）で、接種後1年以内は43例（76.8%）であった。

図7は、発症（症状出現）から登録までの期間を示し、最頻値は4年以上5年未満（平均3.7年）であった。発症日情報不明が2例あった。

表2に、患者または保護者の申告による、HPV ワクチン接種後から初回調査票記録時までに受けた診断名を多い順に示した。全ての患者における平均の受療機関数は3.3施設であり、最も多い診断名は、「不明・原因不明・わからない等」であった。次に多かったのが、「HPV ワクチン接種後の症状・副反応・副作用」、「なし・異常なし・明らか所見なし等」、次いで「偏頭痛・頭痛・慢性頭痛」、「蕁麻疹・湿疹・アレルギー」、「全身倦怠感」「起立性調整障害」なども多かった。また、これら上位にあがっている診断名は、受療機関数が6~10カ所の患者(N=16)に多く、平均10.6カ所を受診していた。

図8に、初回調査時点で過去1ヵ月間に最もつらかった症状を示す。頭痛、関節痛、および腹痛など何らかの痛みが最もつらい症状であるという回答が多く、31例(55%)であった。この他、四肢の痺れ感や震え、運動障害、発熱、めまい、疲れやすさ、嘔気・嘔吐、睡眠障害、匂い過敏などの全身症状と、記憶力の低下・物忘れなど認知機能関連の症状も認めた。

図9に、初回調査時点で出現していた症状を「感覚・運動」「自律神経系」「認知機能」の3つのカテゴリーに分類したときの組み合わせ保有数の分布を示す。3つのカテゴリーの全てを保有していたのは28例(50%)、任意の2つ以上を有するものは51例(91%)であった。なお図10は、初回調査時点で出現していた症状の数の分布を示しており、10個以上の症状を有していたのは26例(46%)であった。

図11および図12は、いずれもHPV ワクチン接種後に生じた症状によるA:継続的な就学・就労への支障の程度(0:支障なし、1:ときどき支障あり、2:しばしば支障あり、3:ほとんど休んでいた)の分布を示し、上段の図11は、登録前までで最も悪かった状況、下段の図12は、登録前1ヵ月間の状況についての結果を示す。39例(70%)が過去に「3:ほとんど休んでいた」時期があったと回答したが、同時に42例(75%)は既に初回調査

票登録時点では、「0:支障なし」と回答した。

図13に、B:現在の病気の状態(1-10)の分布を示す。5が10例(18%)で最も多かった。

【解析2】2回目以降調査票の分析

次に2回目以降調査票を用いて時間経過に伴うAおよびBの変化量に基づく3つのパターン(「改善」「不変または動揺」「悪化」)の検討を行った。

図14および図15に、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)に関する各症例の月毎の変化をグラフ化して並べた。折れ線グラフ上部の数字は、すべての症例に固有の番号である。図2に示された分類基準に基づいて、AおよびBのそれぞれについて、3つの変化パターンに分類した。結果を図16および図17に示す。

表3および表4に、それぞれ、AおよびBに関する登録症例数別医療機関(施設)ごとの変化パターンの割合を示した。概ね、変化のパターンでは「不変または動揺」の割合が多かった。なお、A:継続的な就学・就労への支障の程度に関しては、一部の医療機関において、「悪化」の割合が最も多い結果となった。これについては、後に考察で述べる。

表5に、AおよびBの変化のパターンに関するクロス集計の結果を示した。AおよびBの変化のパターンが「一致している」群は、計29例(57%)、このうち「不変または動揺」の変化パターンは19例で最も多かった。

表6は、入院もしくは外来で行われた治療の内容(ただし、患者本人または保護者の申告に基づく)についての集計結果である。1ヵ月当りの実施割合(B1, 2, 3, 4/A)では、外来での内服薬による治療が69.1%、外来での注射薬による治療が5.8%、外来でのその他の治療(薬以外の治療・外科的治療)が32.0%、入院治療は7.3%であり、内服薬が最多、次いでリハビリなど薬以外のその他の治療が多かった。なお、入院治療の実施割合が多い施設では、内服薬や注射薬の投与量も多い

傾向がみられた。一方、症例数の少ない施設では、薬以外のその他の治療が多かった。

【解析3】第31回副反応検討部会報告（中間解析）の追加解析

図18に、A:継続的な就学・就労への支障の程度について、登録までの経過に関して追加解析を行った結果を示す。上段のAのグラフは、発症日から「3.ほとんど休む」の開始日までの期間の分布を示しており、6ヵ月以内が最も多く（13症例）、次いで6～12ヵ月（7症例）と比較的短期間に支障を来す場合が大半を占める一方で、9症例は36ヵ月以上経過して悪化した。さらに、下段のBのグラフは、「3.ほとんど休む」の持続期間の分布を示しているが、ここでもAと同様に大半（21例）の症例で持続期間が12ヵ月以内となっていたにもかかわらず、4症例では48ヵ月以上も持続していた。

これらの解析結果を踏まえ、本調査におけるワクチン接種時期および発症（初回症状出現）時期、さらに初回調査票登録までに想定された A:継続的な就学・就労への支障の程度 の時間的推移のイメージを図19にまとめた。本調査は発症（初回症状出現）から平均3.7年経過しており、A:継続的な就学・就労への支障の程度 については既に多くの症例が登録開始時点で、「0:支障なし」まで改善していた。

さらに、AおよびBの変化のパターンが、個人内で「一致している」か「一致していないか」について検討を行った。図20は、「一致している群：改善&改善、不変&不変、悪化&悪化」（29例）、「一致していない群」（22例）に並べ替えたものである。このうち、「一致している」群の「不変&不変」について、AおよびBの各スコアの平均値を算出し、プロットしたグラフを図21に示した。AおよびBの間に相関がみられる集団（青色点線で囲む）と乖離集団（赤色実線で囲む）に分かれ、さらに乖離集団においては、A:継続的な就学・就労への支障の程度 が比較的軽度であるのに

対し、B:現在の病気の状態（1-10） は、平均値が5以上を示しており、自覚的な重症度はあまり改善していないことが分かった。

D. 考察

初回調査表の集計結果における表2の診断病名に「不明・原因不明・わからない」の回答が最も多かったことは、「多様な症状」を呈する患者の診断が困難であることを示している。さらに「HPVワクチン接種後の症状・副反応」と「異常なし・明らかな所見なし」の回答数が同数であったことから、「多様な症状」を呈する病態が必ずしも明らかな異常所見を伴わない可能性を示唆していると思われる。

本調査では、発症時期（初回症状出現時期）から登録時点までに既に3～4年経過しており、A:継続的な就学・就労への支障の程度 については多くの例で発症後1年以内に「3:ほとんど休んでいた」時期があったと回答したものの、その後、登録までにほとんどの例が「0:支障なし」へ回復していた。一方、B:現在の病気の状態（1-10） については「5」以上の回答が多いことから、慢性期に相当する現在においても一部の症例で自覚的な重症度を目立った改善がみられないことが分かった。

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） に関する登録症例数別医療機関（施設）ごとの変化のパターンは、概ね施設間で差はなく、「不変または動揺」の割合が多かった。ただ、一部の施設においては、長期の観察により、A:継続的な就学・就労への支障の程度 に関してのみ「悪化」の割合が「不変または動揺」と同等もしくは高かった。これは、入院治療の実施割合が高いことなどに関連し、心理的・経済的負担が増すなどの状況と症状の重さの両面からの影響が考えられ、結果的に継続的な就学・就労への支障の程度が悪化しているという可能性も考えられる。

E. 結論

HPV ワクチン接種後に「多様な症状」を呈し、厚生労働省による指定協力医療機関等にて加療継続中の 56 症例を対象に縦断的観察研究を行った。

本調査は、発症（初回症状出現）から初回調査票登録時点まで平均 3.7 年経過しており、A:継続的な就学・就労への支障の程度は、多くの例で発症後 1 年以内に「3:ほとんど休んでいた」時期があったと回答したが、その後、登録までには殆どの例で回復していたと考えられる。

2 回目以降の調査票において、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) の変化のパターンはいずれも「不変または動揺」が多く、施設間に大きな差はなかった。(ただし、一部の施設において、A のみ「悪化」が多くなった。) 一方、治療については施設によるばらつきが大きく、入院治療の実施割合が顕著に高い施設を認めた。

*なお、本研究は、症例収集の際に網羅性を重視していないため、結果の一般化には細心の注意を要する。

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

1. 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.

2. 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.

3. 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（2017 年 11 月 29 日開催）にて中間解析結果について報告

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

（参考文献）

1. 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, 2017.
2. 厚生労働省. 第 31 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 2017 年 11 月 29 日開催 資料 4「症例フォローアップ調査」, 2018.
3. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W: Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. Eur J Pain 8:283-291,2004

図1. 症例フォローアップ調査概要

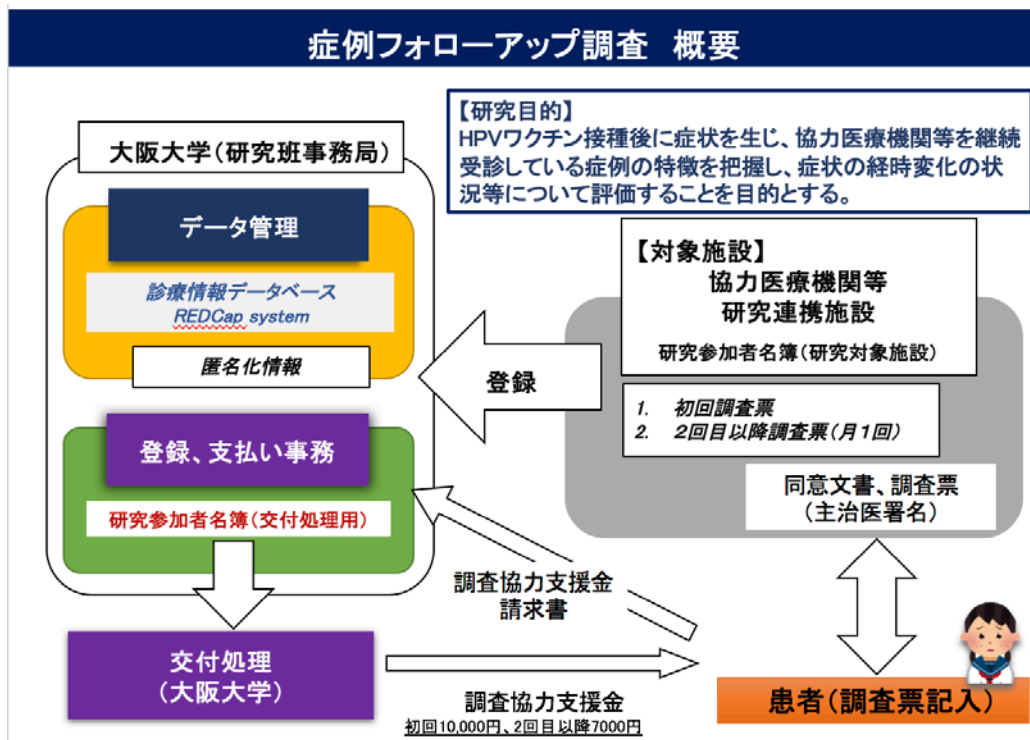


表1. 1施設当たりの登録症例数

1施設当たりの登録症例数 N=56		
1施設当たりの登録症例数	施設数	症例数 N(%)
18	1	18(32.1)
10	1	10(17.9)
6	1	6(10.7)
5	1	5(8.9)
2	4	8(14.3)
1	9	9(16.1)
	17*	56(100.0)

* 15都道府県内の17施設(厚生労働省指定の協力医療機関以外も含む)

図 2. 変化のパターンの分類基準

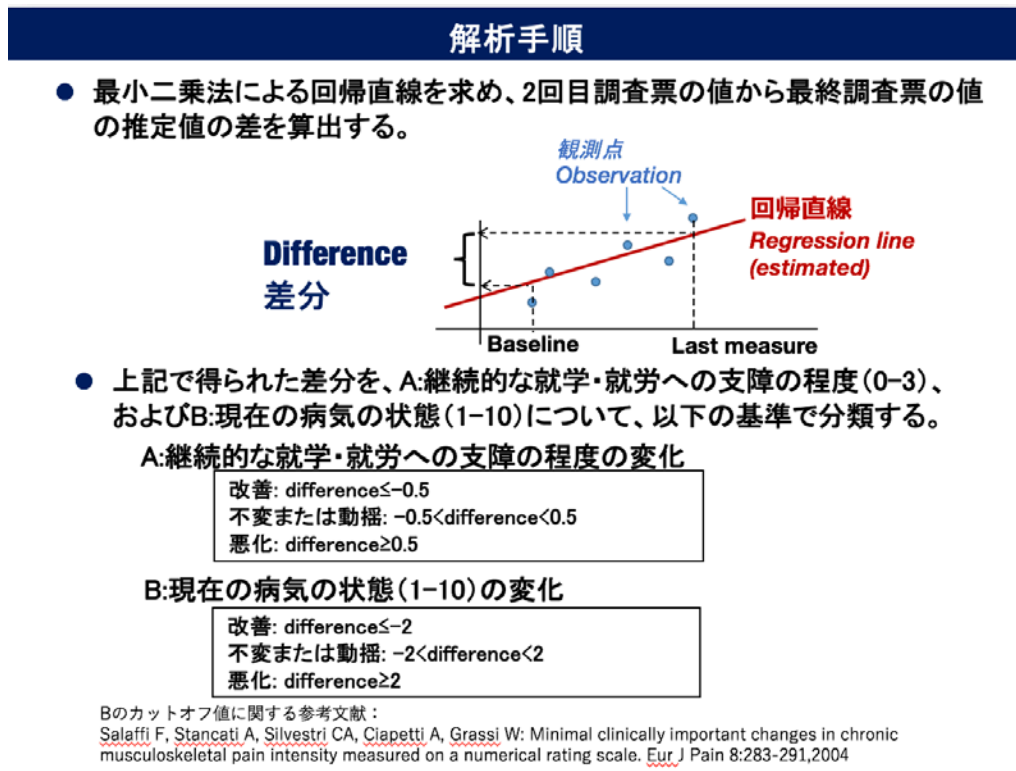


図 3. 解析対象者設定フロー

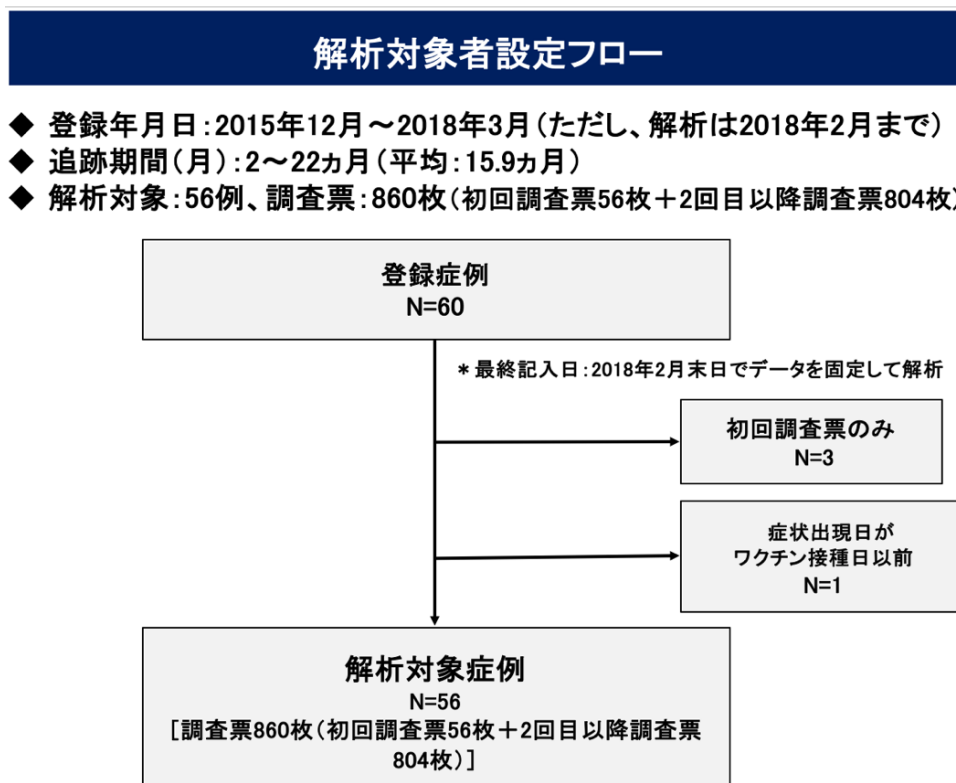


図 4. 解析対象一覧

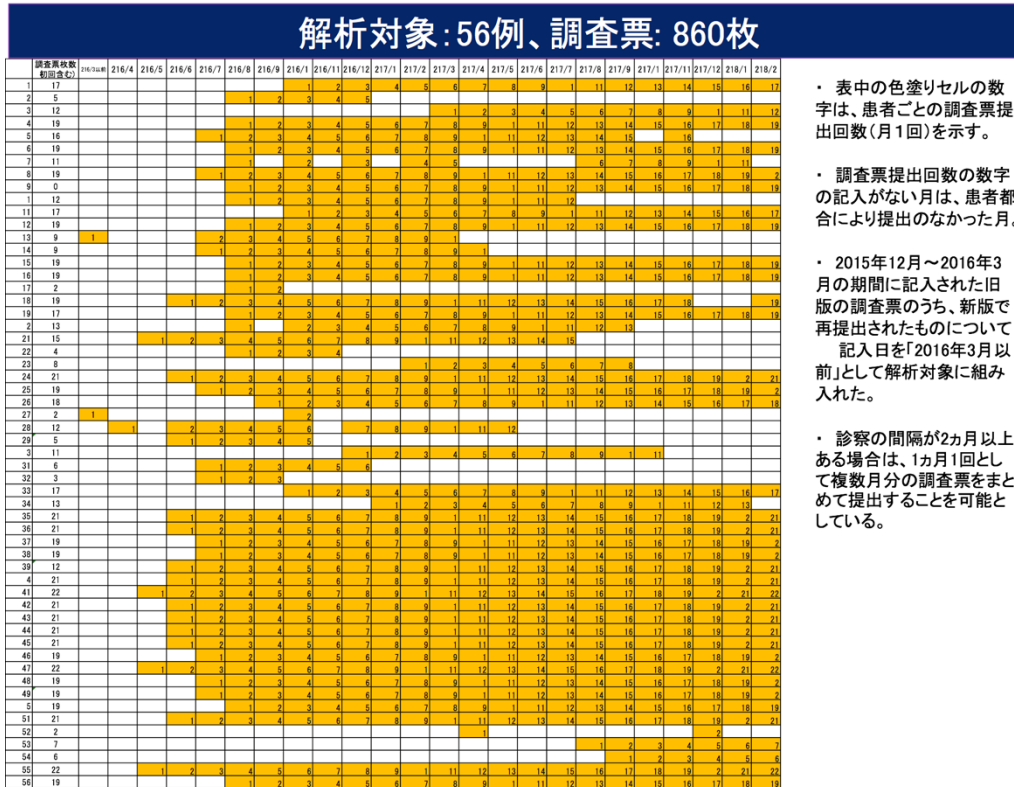


図 5. 初回調査票の集計による各年齢分布と年齢の平均値

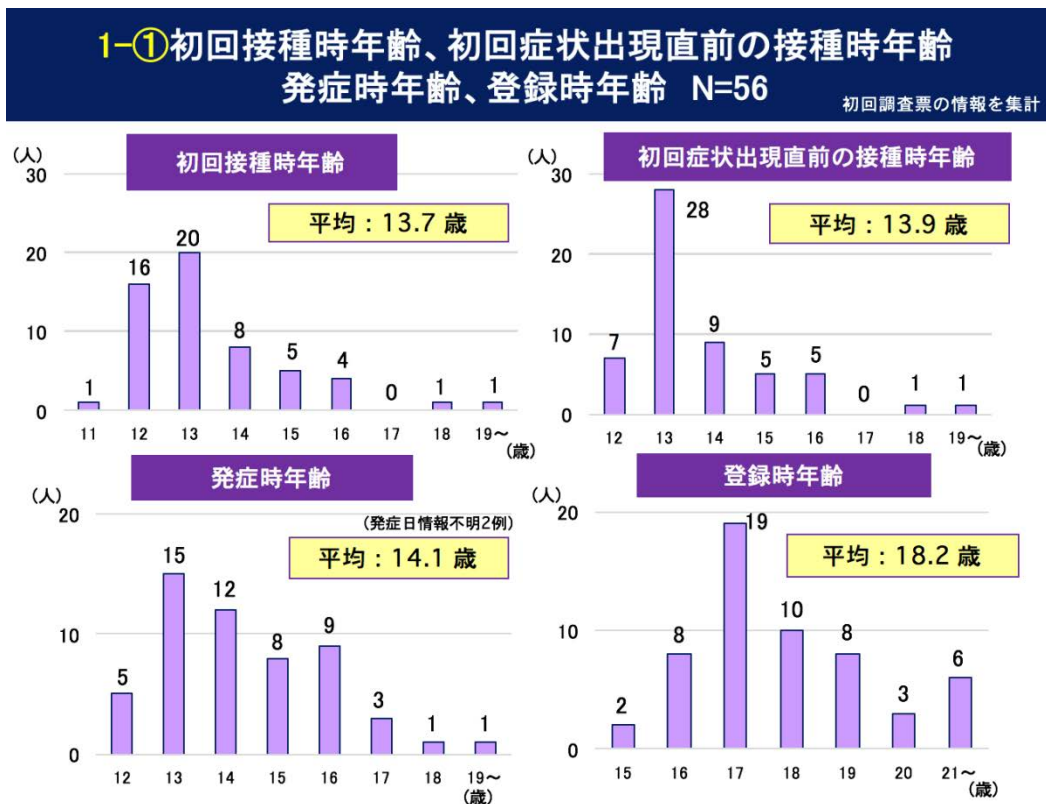


図 6. 初回症状出現直前のワクチン接種日からの発症期間

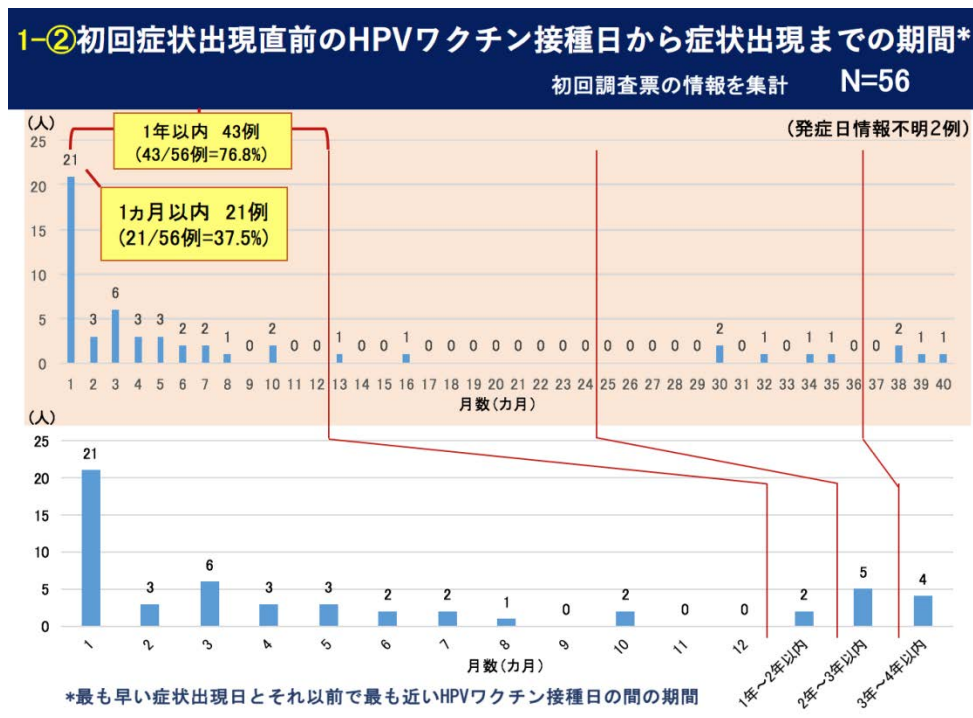


図 7. 発症から登録までの期間分布

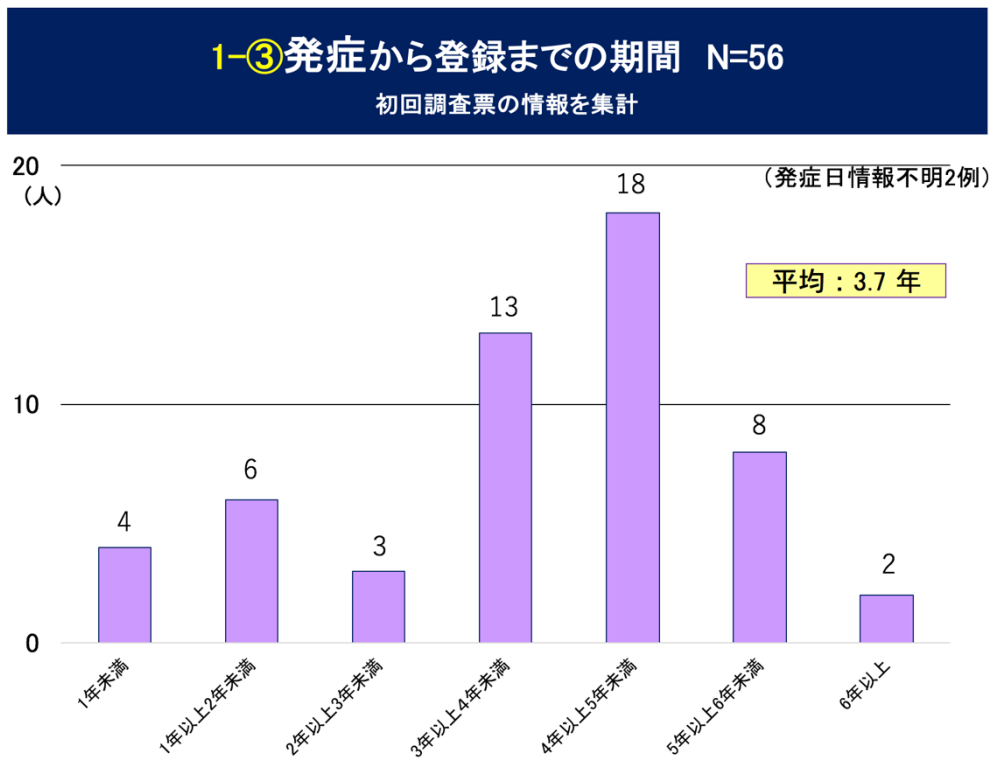


図 8. 最もつらかった症状

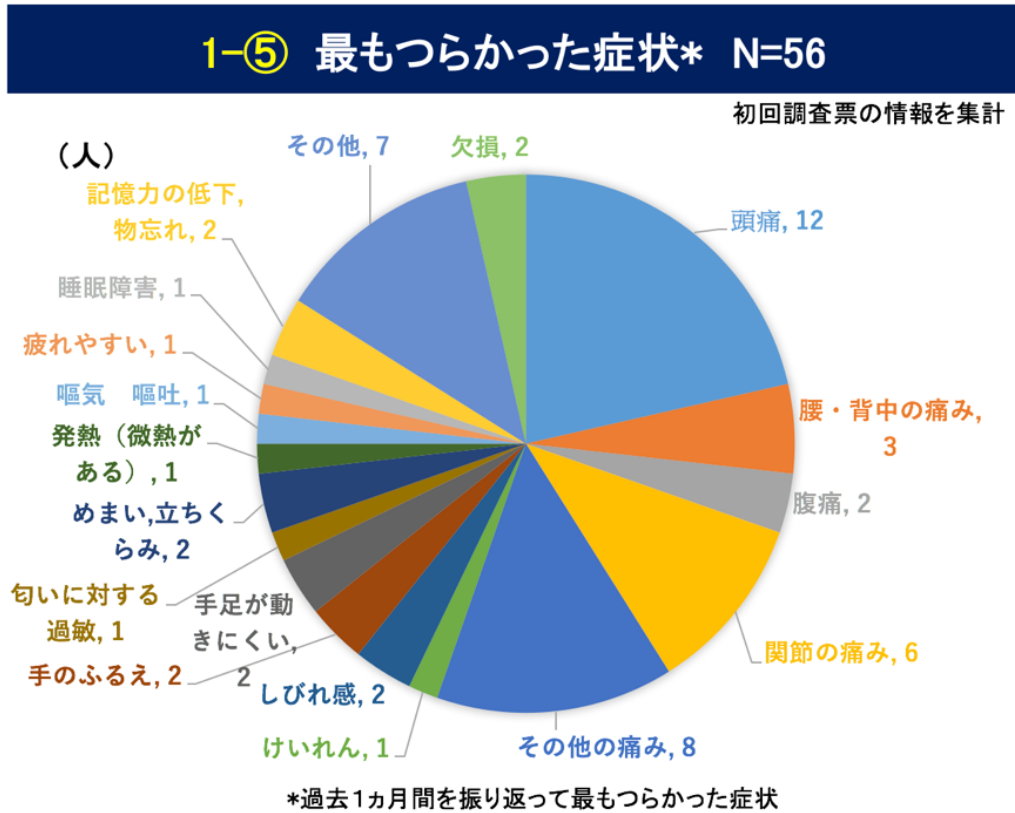


図 9. 症状に関する 3つのカテゴリーの組み合わせ

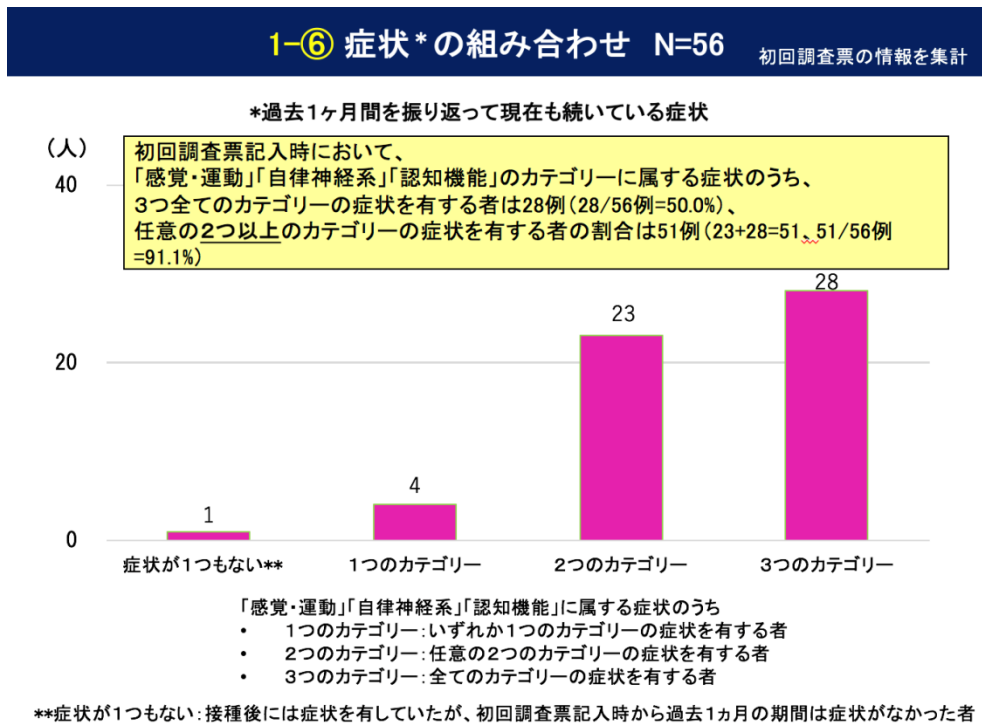


図 10. 症状の数に関する分布

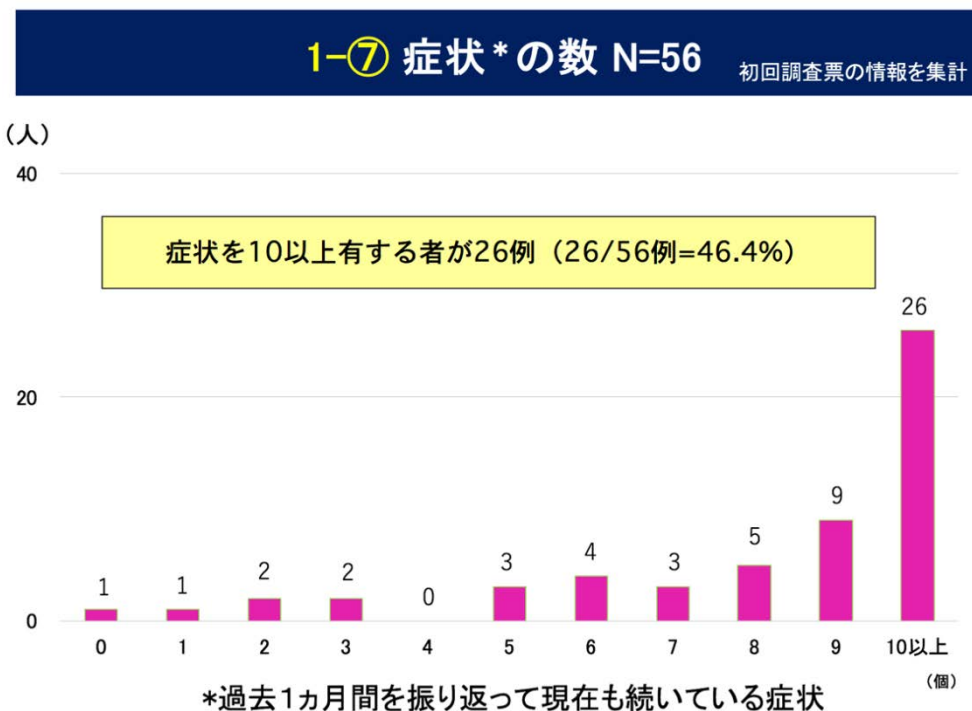


図 11. 「B. 継続的な就学就労への支障の程度」の分布 (登録前までで最も悪かった時)

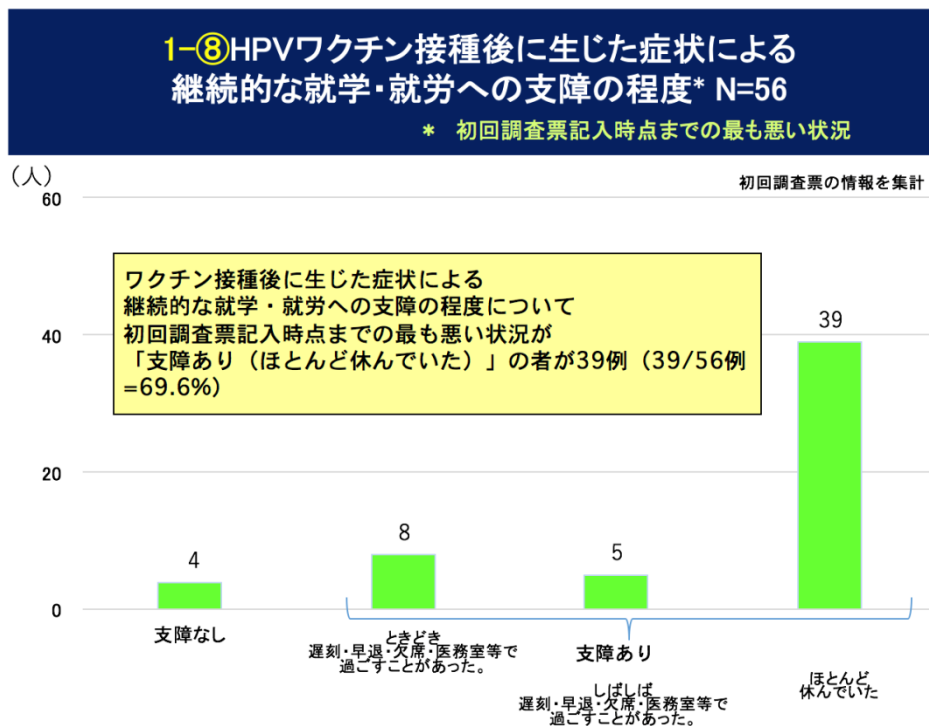


図 12. 「B. 継続的な就学就労への支障の程度」の分布（登録直前の1ヵ月間）

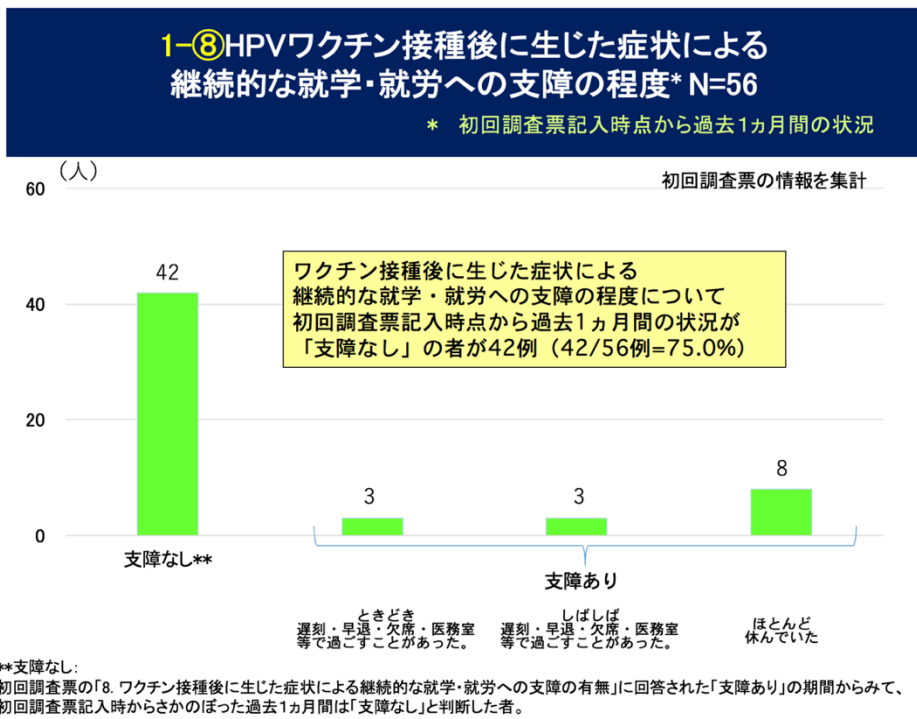


図 13. 「C. 現在の病気の状態（1-10）」

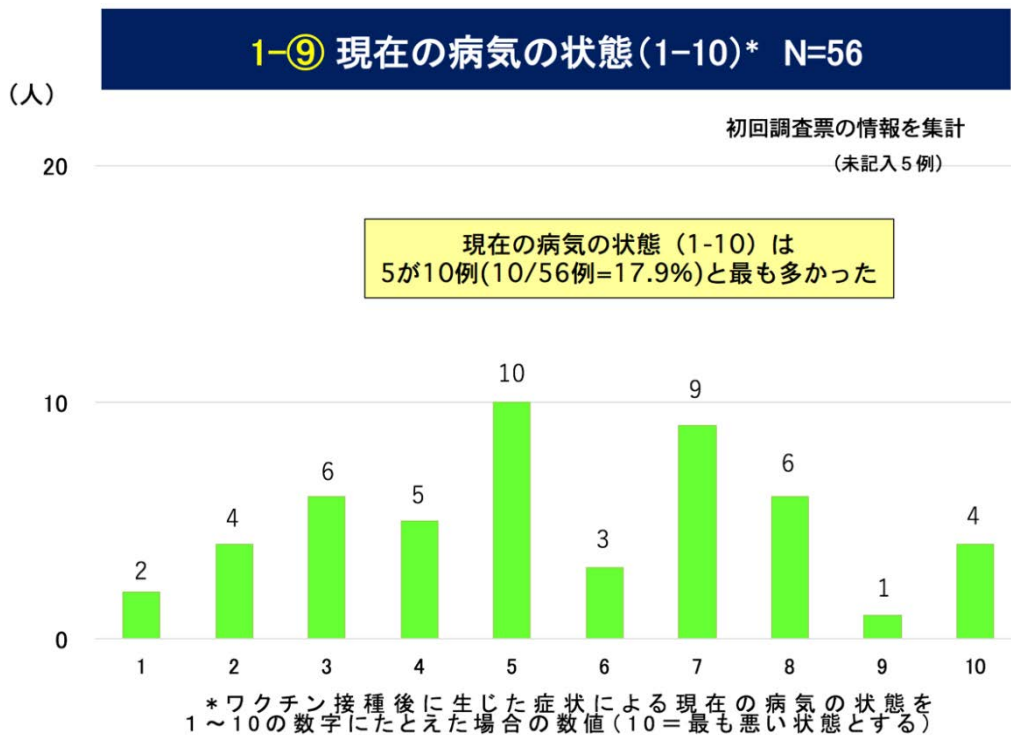


表 2. 患者申告による診断病名

1-④ HPVワクチン接種後初回調査票記入時までを受けた診断病名*

* 患者または保護者が、症状出現後から初回調査票記入時まで、
受診医療機関において医師から説明を受けた診断病名として記入したもの

診断病名 (患者申告による)	全数 (延べ) N=56	受診機関数 (平均3.3施設)		
		0~2カ所 N=22	3~5カ所 N=18	6~10カ所 N=16
不明/原因不明/わからない等	44	1	7	36
HPVワクチン接種後の症状/副反応/副作用	23	1	7	15
なし/異常なし/明らかな所見なし等	23	3	4	16
偏頭痛/頭痛/慢性頭痛	17	1	4	12
蕁麻疹/湿疹/アレルギー	14	0	2	12
全身倦怠感等	12	1	0	11
起立性調節障害	14	1	9	4
難治性疼痛/慢性痛/疼痛性障害/痛み/疼痛等	9	2	2	5
慢性疲労症候群	10	2	4	4
自己免疫性脳炎/脳症/脳炎後症候群等	8	1	1	6
破瓜型統合失調症/統合失調症前駆症状/うつ状態/双極性感情障害/一過性精神病	7	0	0	7
線維筋痛症	6	1	3	2
身体表現性障害	5	0	1	4
重症筋無力症	4	0	0	4
心療的なもの/精神的なもの等	3	1	0	2
頸椎症	3	0	0	3
キアリ奇形	3	0	3	0
左上肢機能不全	2	0	2	0
腰椎椎間板ヘルニア	2	1	1	0
その他	67	11	30	26
計	276	27	80	169
1例当たりの平均診断病名数	4.9	1.2	4.4	10.6

初回調査票の情報を集計

図 14. A. 継続的な就学・就労への支障の程度



図 15. B. 現在の病気の状態 (1-10)



図 16. A. 継続的な就学・就労への支援の程度の変化



図 17. B. 現在の病気の状態 (1-10) の変化



表 3. 登録症例数別にみた変化のパターン：A：継続的な就学・就労への支障の程度

2-① 1施設当たりの登録症例数別に見た A: 継続的な就学・就労への支障の程度の変化パターンの分布 N=51*

初期値は2回目調査票の値 *3例は「就学・就労の支障への程度」のデータなし 他2例は「現在の病気の状態」のデータなし

1施設当たりの登録症例数	施設数	症例数 N(%)	改善 N(%)	不変または動揺 N(%)	悪化 N(%)
18	1	18 (100.0)	5 (27.8)	5 (27.8)	8 (44.4)
10	1	10 (100.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)
6	1	6 (100.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.6)
5	1	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
2	4	8 (100.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)
1	9	7 (100.0)	1 (14.3)	5 (71.4)	1 (14.3)
	17	51 (100.0)	13 (25.5)	22 (43.1)	16 (31.4)

【1施設当たりの登録症例数別に見た変化パターンの分布】
改善: 14.3-50.0%、不変または動揺: 16.7-71.4%、悪化: 0.0-66.6%

表 4. 登録症例数別にみた変化のパターン:B:現在の病気の状態 (1-10)

**2-① 1施設当たりの登録症例数別に見た
B: 現在の病気の状態(1-10)の変化パターンの分布** N=51*

初期値は2回目調査票の値

*6 例は「現在の病気の状態」のデータなし

1施設当たりの登録症例数	施設数	症例数 N(%)	改善 N(%)	不変または動揺 N(%)	悪化 N(%)
18	1	18 (100.0)	3 (16.7)	11 (61.1)	4 (22.2)
10	1	10 (100.0)	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0.0)
6	1	6 (100.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
5	1	2 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
2	4	8 (100.0)	1 (12.5)	6 (75.0)	1 (12.5)
1	9	7 (100.0)	1 (14.3)	6 (85.7)	0 (0.0)
	17	51 (100.0)	7 (13.7)	37 (72.6)	7 (13.7)

【1施設当たりの登録症例数別に見た変化パターンの分布】
改善:0.0-20.0%、不変または動揺:61.1-100.0%、悪化:0.0-33.3%

表 5. クロス集計表

**2-① A:「継続的な就学・就労への支障の程度」の変化パターンと
B:「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの
関連についての検討** N=51*

初期値は2回目調査票の値

*A及びB両方のデータが揃った者について集計

		A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化パターン			
		改善	不変または動揺	悪化	計
B:現在の病気の状態(1-10)の変化パターン	改善	4	3	0	7 (13.7%)
	不変または動揺	8	19	10	37 (72.5%)
	悪化	1	0	6	7 (13.7%)
計		13 (25.5%)	22 (43.1%)	16 (31.4%)	51 (100.0%)

「A」と「B」の変化パターンが一致している症例は29例 (29/51=56.9%)

表 6. 治療に関する検討

2-② 治療に関する検討 1施設当たりの登録症例数別に見た治療内容*											
* 患者または保護者が、2回目以降調査票記入時以降に「現在受けている治療」として記入したもの											
1施設 当たりの 登録症 例数	施設 数	症例数	延べ 記入月数 (A)	入院治療		通院・外来					
				延べ 治療月数 (B1)	B1/A	内服薬		注射薬		その他（薬以外の治 療、外科的治療）	
						延べ 治療月数 (B2)	B2/A	延べ 治療月数 (B3)	B3/A	延べ 治療月数 (B4)	B4/A
18	1	18	374	57	15.2%	330	88.2%	21	5.6%	130	37.8%
10	1	10	164	0	0.0%	50	30.5%	0	0.0%	24	14.6%
6	1	6	78	1	1.3%	70	89.7%	0	0.0%	20	25.6%
5	1	5	36	0	0.0%	12	33.3%	2	5.6%	14	38.9%
2	4	8	112	5	4.5%	72	64.3%	16	14.3%	21	18.8%
1	9	9	96	0	0.0%	60	62.5%	11	11.5%	66	68.8%
	17	56	860	63	7.3%	594	69.1%	50	5.8%	275	32.0%

【具体例(患者申告による。各々多いもの)】
 内服薬: カロナール、イムラン、パファリン、ボルタレンなど
 注射薬: アセリオ、アクテムラなど
 その他(薬以外の治療、外科的治療): リハビリ、免疫吸着療法、湿布など

図 18. A. 継続的な就学・就労への支障の程度に関する調査開始以前の経過

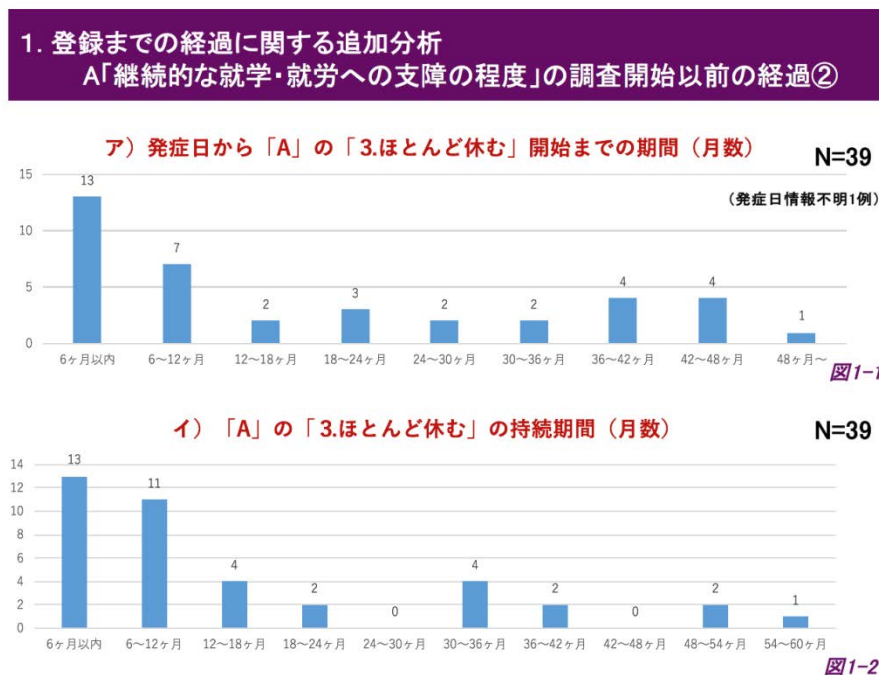


図 19. 調査開始以前の経過

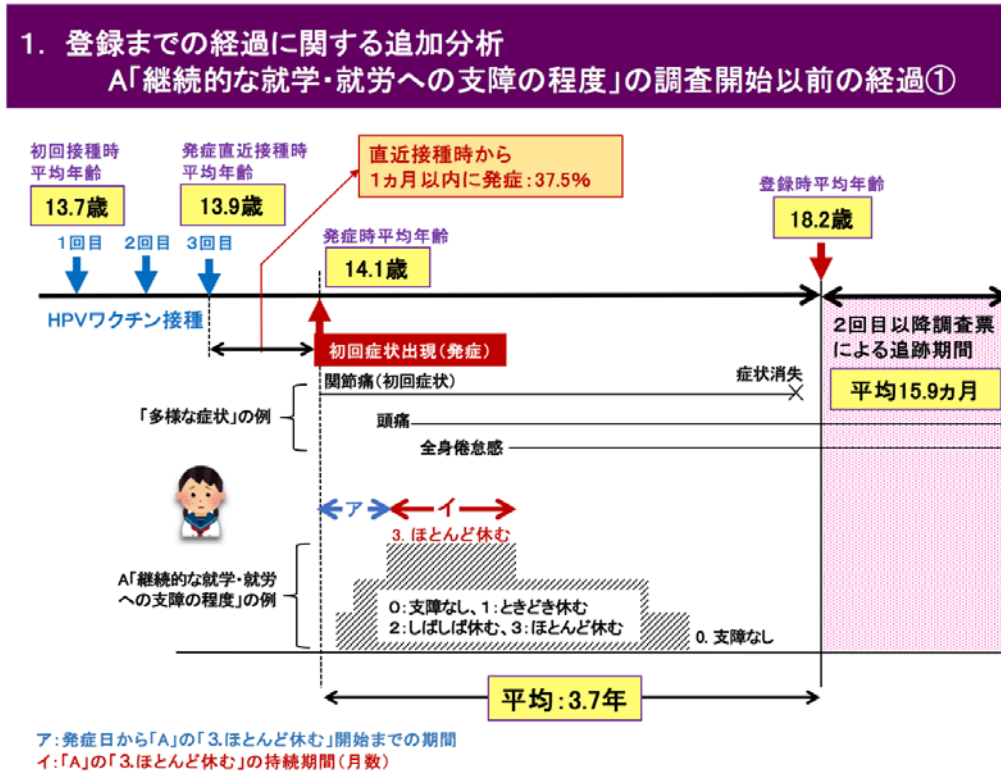
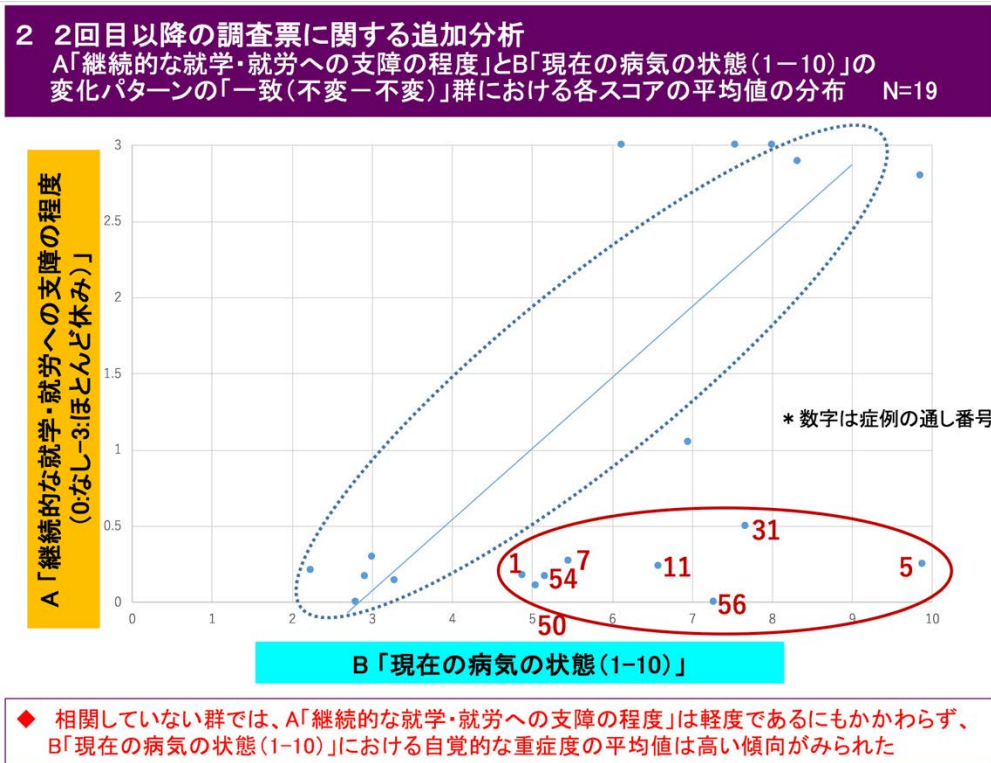


図 20. 変化のパターンの「一致」「不一致」



図 21. 「一致（不変&不変）」群における A および B の平均値



本調査票は、HPVワクチン接種後に何らかの症状があり、現在も治療中の方を対象にできるだけご本人に回答をお願いしております。質問票には、「初回登録用」「継続用（2回目以降用）」「継続用（2回目以降用）」「外来通院」の3種類があります。「初回登録用」は1回のみご回答いただき、2回目以降は必要に応じて「入院用」か「外来通院用」のいずれかにご回答ください。受診頻度に係わらず、毎月1回の回答票を担当医（主治医）へご提出いただきますようお願いします。ただし、複数月分をまとめてご提出いただくことも可能です。

1. 接種ワクチン名： サーバリックス、ガーダシル®のいずれかをお選びください。分らない場合は、不明としてください。
2. 接種日： 1回目(①)・2回目(②)・3回目(③) の接種日をご記入ください。分らない場合は、空欄のままです。
3. 現在（過去1ヶ月間を振り返って）も続いている症状についてア～ホより選んでお答えください（複数可）。
当てはまる症状がない場合は、「マ その他」を選択し、具体的な症状をご記入下さい。また、それぞれの症状が現れたおおよその時期をご記入ください。
4. 3.の症状のうち、最もつらかった症状を一つ選んでください。
5. ワクチン接種後に生じた症状で現在は消失している（なくなった）症状があれば、ア～ホより選んでお答えください（複数可）。当てはまる症状がない場合は、「マ その他」を選択し、具体的な症状をご記入下さい。また、それぞれの症状が消失したおおよその時期をご記入ください。
6. 過去に医師から受けた診断、その医療機関名、および受診期間についてご記入ください。
7. ワクチン接種後に生じた症状により、入院していたことがあるか否か、また、ある場合にはその期間をご記入ください。
8. ワクチン接種後に生じた症状により、継続して就学・就労に支障があったか否か、また、あった場合はその期間をご記入ください。
9. ワクチン接種を受ける前に就学・就労や日常生活のさまたげとなる症状が約3ヶ月以上続いたことがありますか？あった場合は、内容（病気の名前、症状の種類、その症状が現れた時期（年齢）、持続期間、就学・就労や日常生活への影響など）を具体的に記入してください。

病気の名前	症状の種類	（症状が現れた）年齢	持続期間	就学・就労や日常生活への影響
気管支喘息	息が苦しい	3歳頃	8年0ヶ月	年に数回、学校を休んだ。

10. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にたとえらるといくつですか？最も悪い状態を10として、数字でお答え下さい。
11. 保護者のかたにおたずねします。ご家族の構成（本人以外、父母、兄弟姉妹まで）と持病（慢性の病気）についてご記入ください。

本人との関係	年齢および転帰	持病の有無（病名）	発病年齢	症状持続期間
父	①生存（45歳）2. 死別 3. 離別	1. なし ②. あり（高血圧）	38歳	7年0ヶ月
母	①生存（42歳）2. 死別 3. 離別	①. なし 2. あり（ ）	32歳	10年0ヶ月
姉	①生存（20歳）2. 死別 3. 離別	1. なし ②. あり（頭痛）	18歳	2年0ヶ月

12. 調査票の内容について、担当の医師（主治医など）に確認してもらいましたか？
確認済みの場合は担当医師に署名（サインまたは捺印）をもらって下さい。

協力医療機関等への受診者を対象とする、症状の状況調査記載要領（2回目以降用（入院）質問票_改訂版）

本調査票は、HPVワクチン接種後に何らかの症状があり、現在も治療中の方を対象にできるだけご本人に回答をお願いしております。尚、治療の内容や、内服薬・注射薬および薬以外の治療などについては、担当の医師（主治医）にお尋ねいただいてご記入ください。2回目以降は必要に応じて「入院用」か「外来通院用」のいずれかにご回答ください。受診頻度に係わらず、毎月1回の回答票を担当医（主治医）へご提出いただきますようお願いいたします。ただし、複数月分をまとめてご提出いただくことも可能です。

1. 現在（過去1ヶ月間を振り返って）の症状について当てはまるものを、ア～ホより選んでお答えください（複数可）。
当てはまる症状がない場合は、「マ その他」を選択し、具体的な症状をご記入下さい。
2. 1. で記入した症状のうち、最もつらかった症状を一つ選んでください。
3. 前回調査票を記入してから、ワクチン接種後に生じた症状により、継続して就学・就労に支障があったか否か、また、あった場合はその期間をご記入ください。
4. 現在受けている治療（内服薬、注射薬、薬以外の治療、外来での外科的治療 [外来で実施する手術など。神経ブロック治療を含む]）について、当てはまるものを記載してください。
5. 現在の入院状況、入院期間についてお答えください。
6. 入院のきっかけとなった症状を質問 1. ア～マの中からお選びください。
7. 入院中に受けた、あるいは受けている治療（内服薬、注射薬、薬以外の治療、手術など）について、当てはまるものを記載してください。
8. 入院により、症状は変化しましたか？ 選択肢（ほぼ改善、少し良くなった、悪くならない、悪くなった）よりお選びください。
9. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にたとえらるといくつですか？最も悪い状態を10として、数字でお答え下さい。
10. 調査票の内容について、担当の医師（主治医など）に確認してもらいましたか？
確認済みの場合は担当医師に署名（サインまたは捺印）をもらって下さい。

協力医療機関等への受診者を対象とする、症状の状況調査記載要領（2回目以降用（外来通院）質問票_改訂版）

本調査票は、HPVワクチン接種後に何らかの症状があり、現在も治療中の方を対象にできるだけご本人に回答をお願いしております。尚、治療の内容や、内服薬・注射薬および薬以外の治療などについては、担当の医師（主治医）にお尋ねいただいてご記入ください。2回目以降は必要に応じて「入院用」か「外来通院用」のいずれかにご回答ください。受診頻度に係わらず、毎月1回の回答票を担当医（主治医）へご提出いただきますようお願いいたします。ただし、複数月分をまとめてご提出いただくことも可能です。

1. 現在（過去1ヶ月間を振り返って）の症状について当てはまるものを、ア～ホより選んでお答えください（複数可）。
当てはまる症状がない場合は、「マ その他」を選択し、具体的な症状をご記入下さい。
2. 1.で記入した症状のうち、最もつらかった症状を一つ選んでください。
3. 前回調査票を記入してから、ワクチン接種後に生じた症状により、継続して就学・就労に支障があったか否か、また、あった場合はその期間をご記入ください。
4. 現在受けている治療（内服薬、注射薬、薬以外の治療、外来での外科的治療 [外来で実施する手術など。神経ブロック治療を含む]）について、当てはまるものを記載してください。
5. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にたとえらるといくつですか？最も悪い状態を10として、数字でお答え下さい。
6. 調査票の内容について、担当の医師（主治医など）に確認してもらいましたか？
確認済みの場合は担当医師に署名（サインまたは捺印）をもらって下さい。

協力医療機関等への受診者を対象とする、症状の状況調査「症例フォローアップ調査」

【様式FW_A0】

回答票 (初回登録用_改訂版)

1ページ

機関識別番号(4桁):		機関内連番(3桁):		記入日:	平成	年	月	日
-------------	--	------------	--	------	----	---	---	---

1. 接種ワクチン名:	1. サーバリックス	2. ガーダシル	3. 不明
2. 接種日:	① 平成 年 月 日	② 平成 年 月 日	③ 平成 年 月 日

3. 現在(過去1ヶ月間を振り返って)の症状について当てはまるものを、口に「×」印を記入してお選び下さい(複数可)。症状出現時期は、おおよその時期(～月頃)でも結構です。

症状	症状出現時期	症状	症状出現時期	
感覚・運動に関する症状	<input type="checkbox"/> ア 頭痛(頭が痛い)	年 月 日	<input type="checkbox"/> キ けいれん	年 月 日
	<input type="checkbox"/> イ 腰・背中の痛み	年 月 日	<input type="checkbox"/> ク しびれ感 (部位)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ウ 腹痛(お腹が痛い)	年 月 日	<input type="checkbox"/> ケ 手のふるえ	年 月 日
	<input type="checkbox"/> エ 関節の痛み (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> コ 手足が勝手に動く	年 月 日
	<input type="checkbox"/> オ ア～エ以外の痛み (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> サ 手足が動きにくい(麻痺など)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> カ 感覚が鈍い (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> シ 音に対する過敏	年 月 日
			<input type="checkbox"/> ス 光に対する過敏	年 月 日
自律神経系の症状など	<input type="checkbox"/> ソ めまい、立ちくらみ	年 月 日	<input type="checkbox"/> ニ 下痢	年 月 日
	<input type="checkbox"/> タ 冷汗、手汗	年 月 日	<input type="checkbox"/> ヌ 便秘	年 月 日
	<input type="checkbox"/> チ 手足の先が冷たくなる	年 月 日	<input type="checkbox"/> ネ 食欲低下	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ツ 耳鳴り	年 月 日	<input type="checkbox"/> ノ 過食	年 月 日
	<input type="checkbox"/> テ 発熱(微熱がある)	年 月 日	<input type="checkbox"/> ハ 疲れやすい	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ト 嘔気、嘔吐	年 月 日	<input type="checkbox"/> ヒ 睡眠障害(寝つきにくい)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ナ 月経異常	年 月 日		
認知機能	<input type="checkbox"/> フ 意欲・集中力の低下	年 月 日	<input type="checkbox"/> ホ 記憶力の低下、物忘れ	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ヘ 読み書き・暗算力の低下	年 月 日		
その他	<input type="checkbox"/> マ その他()	年 月 日		

4. 最もつらかった症状(上記ア～マの中から一つを選んでください。)

5. ワクチン接種後に生じた症状で現在は消失している症状の口に「×」印を記入して、お選び下さい(複数可)。症状消失時期は、おおよその時期(～月頃)でも結構です。

症状	症状消失時期	症状	症状消失時期	
感覚・運動に関する症状	<input type="checkbox"/> ア 頭痛(頭が痛い)	年 月 日	<input type="checkbox"/> キ けいれん	年 月 日
	<input type="checkbox"/> イ 腰・背中の痛み	年 月 日	<input type="checkbox"/> ク しびれ感 (部位)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ウ 腹痛(お腹が痛い)	年 月 日	<input type="checkbox"/> ケ 手のふるえ	年 月 日
	<input type="checkbox"/> エ 関節の痛み (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> コ 手足が勝手に動く	年 月 日
	<input type="checkbox"/> オ ア～エ以外の痛み (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> サ 手足が動きにくい(麻痺など)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> カ 感覚が鈍い (部位)	年 月 日	<input type="checkbox"/> シ 音に対する過敏	年 月 日
			<input type="checkbox"/> ス 光に対する過敏	年 月 日
自律神経系の症状など	<input type="checkbox"/> ソ めまい、立ちくらみ	年 月 日	<input type="checkbox"/> ニ 下痢	年 月 日
	<input type="checkbox"/> タ 冷汗、手汗	年 月 日	<input type="checkbox"/> ヌ 便秘	年 月 日
	<input type="checkbox"/> チ 手足の先が冷たくなる	年 月 日	<input type="checkbox"/> ネ 食欲低下	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ツ 耳鳴り	年 月 日	<input type="checkbox"/> ノ 過食	年 月 日
	<input type="checkbox"/> テ 発熱(微熱がある)	年 月 日	<input type="checkbox"/> ハ 疲れやすい	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ト 嘔気、嘔吐	年 月 日	<input type="checkbox"/> ヒ 睡眠障害(寝つきにくい)	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ナ 月経異常	年 月 日		
認知機能	<input type="checkbox"/> フ 意欲・集中力の低下	年 月 日	<input type="checkbox"/> ホ 記憶力の低下、物忘れ	年 月 日
	<input type="checkbox"/> ヘ 読み書き・暗算力の低下	年 月 日		
その他	<input type="checkbox"/> マ その他()	年 月 日		

(裏面) 次ページもあります

6. 過去に医師から受けた診断病名、受診期間、および医療機関名・診療科(分る範囲で)

	診断病名	受診期間									医療機関名・診療科
		平成	年	月	日	～	平成	年	月	日	
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											

7. ワクチン接種後に生じた症状による入院の有無

1. なし

2. あり

「あり」の場合、入院期間をご記入ください。

入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日
入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日
入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日
入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日
入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日
入院期間	平成	年	月	日	～	平成	年	月	日

8. ワクチン接種後に生じた症状による継続的な就学・就労への支障の有無

1. なし

2. あり

「あり」の場合、その程度と期間をご記入ください。

1	とどき遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成	年	月	頃	～	平成	年	月	頃
2	しばしば遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成	年	月	頃	～	平成	年	月	頃
3	ほとんど休んでいた	平成	年	月	頃	～	平成	年	月	頃

9. ワクチン接種前に就学・就労や日常生活のさまたげとなる症状が約3か月以上続く経験の有無

1. なし

2. あり

「あり」の場合、例にならって具体的にご記入ください。

病名	症状の種類	年齢	症状持続期間	就学・就労や日常生活への影響

10. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にととるといっつですか？ 最も悪い状態を10として、数字でお答えください。

11. 保護者のかたへ：ご家族の構成(ご本人以外、父母・兄弟姉妹まで)と持病(ない場合も)について(記入例にならって分る範囲でご記入ください。)

本人との関係	年齢および転帰	持病の有無(病名)	発病年齢	症状持続期間
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日
1. 生存(歳) 2. 死別(歳、原因:) 3. 離別		1. なし 2. あり ⇒ [病名]	歳	年 月 日

12. 医師による確認欄

回答票に記載された内容について確認しました。

担当医 署名

印

この次のページからは個人情報となりますので、主治医または担当医にお尋ねいただいで必要な場合のみご記入ください。

「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方を対象とした調査研究」

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」班

協力医療機関等への受診者を対象とする、症状の状況調査「症例フォローアップ調査」

回答票（継続(2回目以降)用__入院__改訂版）

*この約1ヵ月間に入院したことがあった場合は、この用紙に回答してください。

機関識別番号(4桁):		機関内連番(3桁):		記入日:	平成	年	月	日
-------------	--	------------	--	------	----	---	---	---

1. 現在(過去1ヶ月間を振り返って)の症状について当てはまるものを、□に「×」印を記入してお選び下さい(複数可)。

	症状	症状
感覚・運動に関する症状	<input type="checkbox"/> ア 頭痛(頭が痛い)	<input type="checkbox"/> キ けいれん
	<input type="checkbox"/> イ 腰・背中痛み	<input type="checkbox"/> ク しびれ感
	<input type="checkbox"/> ウ 腹痛(お腹が痛い)	(部位)
	<input type="checkbox"/> エ 関節の痛み (部位)	<input type="checkbox"/> ケ 手のふるえ
	<input type="checkbox"/> オ ア～エ以外の痛み (部位)	<input type="checkbox"/> コ 手足が勝手に動く
	<input type="checkbox"/> カ 感覚が鈍い (部位)	<input type="checkbox"/> サ 手足が動きにくい(麻痺など)
自律神経系の症状など	<input type="checkbox"/> ソ めまい、立ちくらみ	<input type="checkbox"/> シ 音に対する過敏
	<input type="checkbox"/> タ 冷汗、手汗	<input type="checkbox"/> ス 光に対する過敏
	<input type="checkbox"/> チ 手足の先が冷たくなる	<input type="checkbox"/> セ においに対する過敏
	<input type="checkbox"/> ツ 耳鳴り	<input type="checkbox"/> ニ 下痢
	<input type="checkbox"/> テ 発熱(微熱がある)	<input type="checkbox"/> ノ 便秘
	<input type="checkbox"/> ト 嘔気、嘔吐	<input type="checkbox"/> ネ 食欲低下
	<input type="checkbox"/> ナ 月経異常	<input type="checkbox"/> ハ 疲れやすい
認知機能	<input type="checkbox"/> フ 意欲・集中力の低下	<input type="checkbox"/> ヒ 睡眠障害(寝つきが悪い、夜中にめがさめる)
	<input type="checkbox"/> ヘ 読み書き・暗算力の低下	<input type="checkbox"/> ホ 記憶力の低下、物忘れ
その他	<input type="checkbox"/> マ その他()	

2. 最もつらかった症状(上記ア～マの中から一つを選んでください。)

3. 前回の調査以降で、ワクチン接種後に生じた症状による継続的な就学・就労への支障の有無

	1. なし	2. あり	「あり」の場合、その程度と期間をご記入ください。
1	ときどき遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成 年 月頃	～ 平成 年 月頃
2	しばしば遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成 年 月頃	～ 平成 年 月頃
3	ほとんど休んでいた	平成 年 月頃	～ 平成 年 月頃

4. 現在受けている治療の有無について、当てはまるものに○をつけて、具体的な薬品名・治療法などをご記入ください。

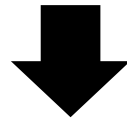
	治療の種類	治療の有無	具体的な薬品名・治療方法など
1	内服薬	1. なし 2. あり	
2	注射薬	1. なし 2. あり	
3	薬以外の治療	1. なし 2. あり	
4	外科的治療	1. なし 2. あり	

5. 入院に関する事項

入院	平成	年	月	日
退院	平成	年	月	日

6. 入院のきっかけとなった症状を、上記ア～マの中から一つを選んでください。

(裏面) 次のページもあります



7. 入院中に受けてた治療の有無について、当てはまるものに○をつけて、具体的な薬品名・治療法などをご記入ください。

	治療の種類	治療の有無	具体的な薬品名・治療方法など
1	内服薬	1. なし 2. あり	
2	注射薬	1. なし 2. あり	
3	薬以外の治療	1. なし 2. あり	
4	手術など	1. なし 2. あり	

8. 入院によって症状が変化(改善)した場合、その症状の口に「×」印を記入し、最も当てはまるものを一つ選んで番号を○で囲んでください。

症状		症状
感覚・運動に関する症状	<input type="checkbox"/> ア 頭痛(頭が痛い)	<input type="checkbox"/> キ けいれん
	<input type="checkbox"/> イ 腰・背中痛み	<input type="checkbox"/> ク しびれ感
	<input type="checkbox"/> ウ 腹痛(お腹が痛い)	(部位)
	<input type="checkbox"/> エ 関節の痛み (部位)	<input type="checkbox"/> ケ 手のふるえ
	<input type="checkbox"/> オ ア～エ以外の痛み (部位)	<input type="checkbox"/> コ 手足が勝手に動く
	<input type="checkbox"/> カ 感覚が鈍い (部位)	<input type="checkbox"/> サ 手足が動きにくい(麻痺など)
自律神経系の症状など	<input type="checkbox"/> ソ めまい、立ちくらみ	<input type="checkbox"/> シ 音に対する過敏
	<input type="checkbox"/> タ 冷汗、手汗	<input type="checkbox"/> ス 光に対する過敏
	<input type="checkbox"/> チ 手足の先が冷たくなる	<input type="checkbox"/> セ においに対する過敏
	<input type="checkbox"/> ツ 耳鳴り	<input type="checkbox"/> ニ 下痢
	<input type="checkbox"/> テ 発熱(微熱がある)	<input type="checkbox"/> ヌ 便秘
	<input type="checkbox"/> ト 嘔気、嘔吐	<input type="checkbox"/> ネ 食欲低下
	<input type="checkbox"/> ナ 月経異常	<input type="checkbox"/> ノ 過食
認知機能	<input type="checkbox"/> フ 意欲・集中力の低下	<input type="checkbox"/> ハ 疲れやすい
	<input type="checkbox"/> ヘ 読み書き・暗算力の低下	<input type="checkbox"/> ヒ 睡眠障害(寝つきが悪い、夜中に目がさめる)
その他	<input type="checkbox"/> マ その他()	<input type="checkbox"/> ホ 記憶力の低下、物忘れ

9. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にたとえるといくつですか？ 最も悪い状態を10として、数字でお答えください。

10. 医師による確認欄

回答票に記載された内容について確認しました。

担当医 署名

印

協力医療機関等への受診者を対象とする、症状の状況調査「症例フォローアップ調査」

回答票（継続（2回目以降）用__外来通院__改訂版）

機関識別番号(4桁):		機関内連番(3桁):		記入日:	平成		年		月		日
-------------	--	------------	--	------	----	--	---	--	---	--	---

1. 現在(過去1ヶ月間を振り返って)の症状について当てはまるものを、□に「×」印を記入してお選び下さい(複数可)。

症状	症状
感覚・運動に関する <input type="checkbox"/> ア 頭痛(頭が痛い) <input type="checkbox"/> イ 腰・背中痛み <input type="checkbox"/> ウ 腹痛(お腹が痛い) <input type="checkbox"/> エ 関節の痛み (部位) <input type="checkbox"/> オ ア～エ以外の痛み (部位) <input type="checkbox"/> カ 感覚が鈍い (部位)	<input type="checkbox"/> キ けいれん <input type="checkbox"/> ク しびれ感 (部位) <input type="checkbox"/> ケ 手のふるえ <input type="checkbox"/> コ 手足が勝手に動く <input type="checkbox"/> サ 手足が動きにくい(麻痺など) <input type="checkbox"/> シ 音に対する過敏 <input type="checkbox"/> ス 光に対する過敏 <input type="checkbox"/> セ においに対する過敏
自律神経系の症状 <input type="checkbox"/> ソ めまい、立ちくらみ <input type="checkbox"/> タ 冷汗、手汗 <input type="checkbox"/> チ 手足の先が冷たくなる <input type="checkbox"/> ツ 耳鳴り <input type="checkbox"/> テ 発熱(微熱がある) <input type="checkbox"/> ト 嘔気、嘔吐 <input type="checkbox"/> ナ 月経異常	<input type="checkbox"/> ニ 下痢 <input type="checkbox"/> ヌ 便秘 <input type="checkbox"/> ネ 食欲低下 <input type="checkbox"/> ノ 過食 <input type="checkbox"/> ハ 疲れやすい <input type="checkbox"/> ヒ 睡眠障害(寝つきが悪い、夜中に目がさめる)
認知機能 <input type="checkbox"/> フ 意欲・集中力の低下 <input type="checkbox"/> ヘ 読み書き・暗算力の低下	<input type="checkbox"/> ホ 記憶力の低下、物忘れ
その他 <input type="checkbox"/> マ その他()	

2. 最もつらかった症状(上記ア～マの中から一つを選んでください。)

3. 前回の調査以降で、ワクチン接種後に生じた症状による継続的な就学・就労への支障の有無	1. なし	2. あり	「あり」の場合、その程度と期間をご記入ください。
1 ときどき遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成	年	月頃～平成 年 月頃
2 しばしば遅刻・早退・欠席や、医務室等で過ごすことがあった	平成	年	月頃～平成 年 月頃
3 ほとんど休んでいた	平成	年	月頃～平成 年 月頃

4. 現在受けている治療の有無について、当てはまるものに○をつけて、具体的な薬品名・治療法などをご記入ください。

	治療の種類	治療の有無	具体的な薬品名・治療方法など
1	内服薬	1. なし 2. あり	
2	注射薬	2. なし 3. あり	
3	薬以外の治療	3. なし 4. あり	
4	外科的治療	4. なし 5. あり	

5. ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態は、1～10までの数字にたとえるといくつですか？ 最も悪い状態を10として、数字でお答えください。

6. 医師による確認欄

回答票に記載された内容について確認しました。

担当医 署名

印

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(平成29年11月15日現在)

- ・ 一覧に記載した連絡先は、**当該医療機関に受診する際の問合せ先**です。受診希望の方は事前に電話連絡をお願いします。
- ・ HPVワクチンの接種に関する**一般的なご相談は、「感染症・予防接種相談窓口」**にお問い合わせください。 電話番号 **03-5276-9337**

都道府県名	選定医療機関名	窓口診療科	連絡先
北海道	札幌医科大学附属病院	リハビリテーション科	医療連携・総合相談センター TEL:011-611-2111(内線3132) FAX: 011-621-2233
	北海道大学病院	HPVワクチン副反応支援センター	TEL:011-706-6037 FAX:011-706-7627
青森県	八戸市立市民病院	小児科:中学生まで 神経内科:高校生以上	TEL:0178-72-5000(地域医療連携室) FAX:0178-72-5115
	弘前大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:0172-33-5111(内線6461) FAX:0172-39-5189
岩手県	岩手医科大学附属病院	産婦人科	TEL:019-651-5111 FAX:019-622-1900
宮城県	東北大学病院	婦人科	地域医療連携センター TEL:022-717-7131 FAX:022-717-7132
秋田県	秋田大学医学部附属病院	産科婦人科	TEL:018-834-1111(代表) FAX:018-834-8619
山形県	山形済生病院	リハビリテーション科	TEL:023-682-1111 FAX:023-682-0138
福島県	福島県立医科大学附属病院	整形外科	TEL:024-547-1111
茨城県	筑波大学医学部附属病院	麻酔科・ペインクリニック	TEL:029-853-3900 FAX:029-853-3904
	水戸赤十字病院	神経内科	TEL:029-221-5177 FAX:029-227-0819
栃木県	自治医科大学附属病院	産科婦人科	TEL:0285-44-2111(大代表) FAX:0285-40-6016
	獨協医科大学病院	産科婦人科	TEL:0282-86-1111 FAX:0282-86-4775
群馬県	群馬大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科	TEL:027-220-7111(代表) FAX:027-220-8473
埼玉県	自治医科大学さいたま医療センター	産婦人科	患者受付 TEL:048-647-4898 FAX:048-648-5180 医療機関受付 TEL:048-648-5167 FAX:048-643-8113
	埼玉医科大学病院	総合診療内科	TEL:049-276-1121(医務部) FAX:049-294-8222
千葉県	千葉大学医学部附属病院	神経内科	TEL:043-222-7171 FAX:043-226-2720
	東京大学医学部附属病院	麻酔科・痛みセンター	TEL:03(5800)9101 FAX:03(5800)9102
東京都	東京慈恵会医科大学附属病院	ペインクリニック	TEL:03(3433)1111(代表)(内線3625) FAX:03(5400)1387
	順天堂大学医学部附属順天堂医院	麻酔科・ペインクリニック	TEL:03(5802)1576(直通) 03(5802)1941(直通) FAX:0120(03)3946 03(5802)3946
	日本大学医学部附属板橋病院	痛みセンター(麻酔科)	TEL:03(3972)8111(内線 3184) FAX:03(3972)0018
	聖マリアンナ医科大学病院	産婦人科	TEL:044-977-8111(代表) FAX:044-977-9486
神奈川県	昭和大学横浜市北部病院	ペインクリニック外来	TEL:045-949-7150(初診受付) FAX:045-949-7137
	昭和大学藤が丘病院	産婦人科	TEL:045-971-1151(代表) FAX:045-973-1019
	横浜市立大学附属病院	小児科	TEL:045-787-2800 FAX:045-787-2931
	北里大学病院	麻酔科ペインクリニック・緩和ケア外来	TEL:042-778-8111(代表) FAX:042-778-9371
	北里大学東病院	精神神経科	地域連携室 TEL:042-748-7605 FAX:042-748-7872
	東海大学医学部付属病院	麻酔科ペインクリニック外来	TEL:0463-93-1121(代) FAX:0463-94-9058
新潟県	新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科	地域保健医療推進部 紹介予約担当 TEL:025-227-0374 FAX:025-227-0984
富山県	富山大学附属病院	医療福祉サポートセンター	TEL:076-434-7798 FAX:076-434-5117
石川県	金沢大学附属病院	小児科	TEL:076-265-2000(内線7481) FAX:076-234-4332
	金沢医科大学病院	麻酔科	TEL:076-286-3511 FAX:076-286-2372
	石川県立中央病院	麻酔科	TEL:076-237-8211 FAX:076-238-5366
福井県	福井大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:0776-61-8392 FAX:0776-61-8117
山梨県	山梨大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:055-273-9871 FAX:055-273-9879
長野県	信州大学医学部附属病院	脳神経内科	TEL:0263-35-4600 FAX:0263-37-3024
	佐久総合病院	神経内科(高校生以上の方に限る)	TEL:0267-82-3131 FAX:0267-82-9638
岐阜県	岐阜大学医学部附属病院	生体支援センター 感染制御部門	TEL:058-230-6000 FAX:058-230-6020
静岡県	順天堂大学医学部附属静岡病院	麻酔科	TEL:055-948-3111 FAX:055-948-5088
	浜松医科大学医学部附属病院	産科・婦人科	TEL:053-435-2662 FAX:053-435-2178
愛知県	名古屋大学医学部附属病院	手の外科	TEL:052-744-2838(医事課) FAX:052-744-2880
	愛知医科大学病院	痛みセンター	TEL:0561-62-3311 FAX:0561-63-3208
	日本郵政株式会社名古屋通信病院	産婦人科	TEL:052-932-7152 FAX:052-932-7182
	愛知県厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院	神経内科	TEL:0565-43-5000 FAX:0565-43-5100
	トヨタ記念病院	腎・膠原病内科	TEL:0565-28-0100 FAX:0565-24-7170
	一宮市立市民病院	神経内科	TEL:0586-71-1911 FAX:0586-71-8540
	春日井市民病院	小児科	TEL:0568-57-0057 FAX:0568-57-0259
	小牧市民病院	産婦人科	TEL:0568-76-4131 FAX:0568-76-4145
	公立西知多総合病院	神経内科	TEL:0562-33-5500 FAX:0562-33-5900
	新城市民病院	産婦人科	TEL:0536-22-2171 FAX:0536-22-2850
三重県	豊川市民病院	産婦人科	TEL:0533-86-1111 FAX:0533-84-1327
	名古屋市立大学病院	いたみセンター	TEL:052-851-5511 FAX:052-851-4801
滋賀県	三重大学医学部附属病院	脊椎外科・医用工学講座	TEL:059-232-1111(代表)(受付時間:10時~15時) 担当医師:笠井医師
滋賀県	滋賀医科大学医学部附属病院	患者支援センター	TEL:077-548-2515 FAX:077-548-2792
京都府	京都府立医科大学附属病院	産婦人科	TEL:075-251-5355 FAX:075-251-5356
大阪府	大阪大学医学部附属病院	小児科(15歳以下)、婦人科(16歳以上)	TEL:06-6879-5206 FAX:06-6879-5207
兵庫県	神戸大学医学部附属病院	麻酔科・精神科神経科	TEL:078-382-5111 FAX:078-382-5265(地域医療推進室・予約専用)
	兵庫県立尼崎総合医療センター	神経内科	TEL:06-6480-7720(地域医療連携センター) FAX:06-6480-7722(地域医療連携センター)
奈良県	奈良県立医科大学附属病院	産婦人科	TEL:0744-22-3051 FAX:0744-22-4121
和歌山県	和歌山県立医科大学附属病院	産科婦人科	TEL:073-441-0807 FAX:073-441-0515
	日本赤十字社和歌山医療センター	第一産婦人科	TEL:073-422-4171(医事第一課:内線1111) FAX:073-426-1168
鳥取県	鳥取大学医学部附属病院	女性診療科	TEL:0859-33-1111 FAX:0859-38-7029
島根県	島根大学医学部附属病院	小児科	TEL:0853-20-2068 FAX:0853-20-2063
岡山県	岡山大学医学部附属病院	産婦人科	TEL:086-235-7205(地域医療連携室) FAX:086-235-6761
	川崎医科大学附属病院	産婦人科	TEL:086-462-1111(内線23630) FAX:086-464-1048
広島県	広島大学病院	産婦人科・小児科	患者支援センター(地域連携室) TEL:082-257-5064 FAX:082-257-5489
山口県	山口大学医学部附属病院	整形外科	TEL:0836-22-2167 FAX:0836-22-2474
徳島県	徳島大学病院	産婦人科、整形外科、神経内科	TEL:088-631-3111 FAX:088-633-7009
香川県	香川県立中央病院	婦人科	地域医療連携課 TEL:087-802-1144 FAX:087-802-1160
	高松赤十字病院	小児科	TEL:087-831-7101(代表) FAX:087-834-7809(代表)
	香川大学医学部附属病院	麻酔・ペインクリニック科	地域連携室 TEL:087-891-2417 FAX:087-891-2412

愛媛県	愛媛大学医学部附属病院	麻酔科蘇生科(痛みセンター)	TEL:089-960-5322(総合診療サポートセンター) FAX:089-960-5959(総合診療サポートセンター)
高知県	高知大学医学部附属病院	通常の診療受付窓口	TEL:088-880-2440 FAX:088-880-2449
福岡県	九州大学病院	ペインクリニック(麻酔科蘇生科)	TEL:092-642-5714
	地方独立行政法人 福岡市立病院機構 福岡市立こども病院	総合診療科	TEL:092-682-7000
	飯塚病院	小児科	TEL:0948-22-3800(内2208)
	久留米大学病院	婦人科	TEL:0942-35-3311(婦人科外来へ)
	産業医科大学病院	小児科(中学生まで)、産婦人科	TEL:093-691-7316(小児科)、093-691-7319(産婦人科)
佐賀県	佐賀大学医学部附属病院	産科婦人科	TEL:0952-31-6511(代表) FAX:0952-34-2011
長崎県	長崎大学病院	産婦人科	TEL:095-819-7200 FAX:095-819-7215
熊本県	熊本大学医学部附属病院	婦人科	TEL:096-373-5670 FAX:096-373-5670
大分県	大分大学医学部附属病院	小児科	TEL:097-586-5430、097-586-5431 FAX:097-586-5439
宮崎県	宮崎大学医学部附属病院	産婦人科	総合予約室 TEL:0985-85-1225 FAX:0985-85-9186
鹿児島県	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院	神経内科	予約専用受付 TEL:099-275-5168 FAX:099-275-6879
沖縄県	琉球大学医学部附属病院	麻酔科(ペインクリニック)	TEL:098-895-3331(内線3420) FAX:098-895-1482

厚生労働科学研究事業研究班の所属医療機関(牛田班)

都道府県名	所属医療機関名	担当科	診療予約用連絡先
北海道	札幌医科大学附属病院	整形外科 リハビリテーション科	医療連携福祉センター TEL:011-611-2111(内線3132)、FAX:011-621-2233 ホームページ: http://web.sapmed.ac.jp/hospital/medical/mumhv6000002zmz.html
山形県	山形済生病院	リハビリテーション科	医療連携室 TEL・FAX兼用:0120-23-2658 ホームページ: http://www.ameria.org/medical_personnel/for_docter_system.html
福島県	福島県立医科大学附属病院	整形外科	地域連携部(医療連携・相談室) TEL:024-547-1074(直通)、FAX:024-547-1075 ホームページ: www.fmu.ac.jp/byoin/02renkei/
栃木県	獨協医科大学病院	麻酔科	地域医療連携センター 総合医療連携室 TEL:0282-87-2383、FAX:0282-86-5446 ホームページ: http://www.dokkyomed.ac.jp/hosp-m/iryuu/855.html
東京都	東京慈恵会医科大学附属病院	ペインクリニック	医療連携部門 TEL:03-5400-1202(直通)、FAX:03-5401-1879 ホームページ: http://www.jikei.ac.jp/hospital/honin/letter.html
	順天堂大学医学部附属順天堂医院	ペインクリニック	地域医療連携室 TEL:03-5802-1576(直通)、03-5802-1941(直通) FAX:0120-03-3946 03-5802-3946 Email: irenkei@juntendo.ac.jp ホームページ: http://www.juntendo.ac.jp/hospital/organi/
	日本大学医学部附属板橋病院	痛みセンター	医療連携センター TEL:(大代表)03-3972-8111(内線)3184、FAX:03-3972-0018 ホームページ: http://www.med.nihon-u.ac.jp/hospital/itabashi/renkei/index.html
	慶應義塾大学病院	麻酔科	外来予約センター TEL:03-3353-1257 ホームページ: http://www.hosp.keio.ac.jp/annai/raiin/yoyaku_henko.html
神奈川県	横浜市立大学附属 市民総合医療センター	ペインクリニック	地域連携担当 TEL:045-261-5656(代表) ホームページ: http://www.yokohama-cu.ac.jp/urahp/patient/outpatient/1st.html
新潟県	新潟大学医歯学総合病院	産科婦人科 痛み診療:リハビリテーション科	地域保健医療推進部 紹介予約担当 TEL:025-227-0374、FAX:025-227-0984 ホームページ: http://www.nuh.niigata-u.ac.jp/institution/
富山県	富山大学附属病院	整形外科、麻酔科	地域福祉サポートセンター TEL:076-434-7798、FAX:076-434-5104 ホームページ: http://www.hosp.u-toyama.ac.jp/guide/medical/com-medicine.html
愛知県	愛知医科大学病院	痛みセンター	地域医療連携室 TEL:0561-65-0221(直通)、FAX:0561-65-0225 ホームページ: www.aichi-med-u.ac.jp/hospital/sh11/sh1102/
愛知県	名古屋市立大学病院	いたみセンター	地域医療連携センター TEL 052-858-7131 FAX 052-858-7130 https://w3hosp.med.nagoya-cu.ac.jp/for-medical/
三重県	三重大学病院	整形外科	脊椎外科・医用工学講座 TEL 059-232-1111(代表)(10時～15時)
滋賀県	滋賀医科大学附属病院	ペインクリニック科	患者支援センター TEL:077-548-2515、FAX:077-548-2792 ホームページ: http://www.shiga-med.ac.jp/hospital/doc/medical_institution/steps.html
大阪府	大阪大学医学部附属病院	疼痛医療センター	保健医療福祉ネットワーク部 TEL:06-6879-5080、FAX:06-6879-5081 ホームページ: http://www.hosp.med.osaka-u.ac.jp/departments/network.html
岡山県	岡山大学病院	産婦人科	地域医療連携室 TEL:086-235-7205(直通)、FAX:086-235-6761 ホームページ: www.okayama-u.ac.jp/user/hos/syoukai.html
山口県	山口大学医学部附属病院	整形外科ペインセンター	診療連携室 医事課(事前予約窓口) TEL:0836-22-2167、FAX:0836-22-2474 ホームページ: http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/about/introducer.html
愛媛県	愛媛大学医学部附属病院	痛みセンター	総合診療サポートセンター TEL:089-960-5322(直通)、FAX:089-960-5959 ホームページ: http://www.hsp.ehime-u.ac.jp/local/style
高知県	高知大学医学部附属病院	痛み外来(麻酔科・整形外科)	地域医療連携室(予約センター) TEL:088-880-2701、FAX:088-880-2774、Email: ir10@kochi-u.ac.jp ホームページ: www.kochi-ms.ac.jp/~chiki/
福岡県	九州大学病院	ペインクリニック	ペインクリニック(麻酔科蘇生科) TEL:092-642-5719、FAX:092-642-5155(受付は医療連携センター) ホームページ: www.hosp.kyushu-u.ac.jp/nyuin/menkai/index.html#dialin

厚生労働科学研究事業研究班の所属医療機関(池田班)

都道府県名	所属医療機関名	担当科	診療予約用連絡先
宮城県	東北大学病院	神経内科	地域医療連携センター 022-717-7000(代表) ホームページ: http://www.hosp.tohoku.ac.jp/ 医療機関からの診療情報提供書と共にFaxによる予約が必要
千葉県	千葉大学医学部附属病院	神経内科	TEL.043-222-7171(代表) ホームページ: http://www.ho.chiba-u.ac.jp/outpatient/shoshin.html
長野県	信州大学医学部附属病院	脳神経内科	外来予約センター TEL: 0263-37-3500、FAX: 0263-37-3371 ホームページ: http://wwwhp.md.shinshu-u.ac.jp/
大阪府	近畿大学医学部附属病院	神経内科	患者支援センター TEL: 072-366-0221 FAX: 072-365-7161 ホームページ: http://www.med.kindai.ac.jp/huzoku
山口県	山口大学医学部附属病院	神経内科	診療連携室 TEL: 0836-22-2482(直通)、FAX: 0836-22-2155 ホームページ: http://www.hosp.yamaguchi-u.ac.jp/section/71.html
鹿児島県	鹿児島大学医学部附属病院	神経内科	医務課外来初診予約担当 TEL: 099-275-5168、FAX: 099-275-6698 ホームページ: http://com4.kufm.kagoshima-u.ac.jp/

【追補】

＜症例フォローアップ調査の参加者から寄せられた意見・感想（アンケート回答内容）＞

症例フォローアップ調査へご協力いただいた参加者全員（60人、解析対象外の者も含む）に、現在の症状や日常的に不便・困難を感じておられること、あるいはHPVワクチン接種後の症状に係る診療体制の在り方や、HPVワクチンを含む子宮頸がん予防について意見・感想を書いていただく自由記入形式のアンケート（下記、別紙）を依頼し、7施設、18人より回答を得たのでここに掲載する。

＜アンケート依頼用紙見本＞

別紙

「症例フォローアップ調査」終了アンケートのお断り

「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」にご協力いただきました参加者の皆さま

この度は本研究へのご参加ならびにご協力を賜りまして誠にありがとうございます。本研究は2018年3月をもちまして終了します。つきましては回答票の提出及び協力支援金のお支払いを「2018年2月分の回答票」までとさせていただきます。

お手持ちの回答票につきましては、これまで通り担当医師にご確認、ご署名をいただいた後、早めにご提出いただきますようお願い申し上げます。数ヶ月分をまとめて提出される場合、2018年2月分の回答票も含め、**必ず2018年3月15日（木）まで（消印有効）**にご提出いただきますようお願いいたします。上記の提出期限を過ぎてしまった場合、ご記入日が期限内であっても協力支援金のお支払いが出来ませんのでご留意ください。なお、診察予約の都合等により、回答票を研究班事務局まで直接、ご郵送いただく際には担当医師による回答票の確認は不要です。ご送付には研究班事務局宛の青い返信用封筒をお使いください。（足りない場合はご連絡なくお申し出ください）。

最後に、もしよろしければ以下のアンケートにご記入いただき、回答票と一緒にご返送ください。

*現在の症状や日常的に不便・困難を感じておられること、あるいはHPVワクチン接種後の症状に係る診療体制の在り方や、HPVワクチンを含む子宮頸がん予防についてなど、ご意見があれば自由にお書きください。また本研究にご参加いただいた感想などを掲載させていただきます。

2017年12月 研究代表者 大阪大学大学院医学系研究科教授 祖父江及季

■ 分類および呈示の方法

回答内容の匿名性を保つために、個別の回答文書を単文ごとに「回答者ご本人についての内容」「広く社会に向けての内容」に大別し、さら

に研究班員により「回答者ご本人についての内容」を以下の6カテゴリ：A) 症状に関するもの、B) 原因に関するもの、C) 日常的な社会生活への影響や将来に関するもの、D) 医療・治療に関するもの、およびそれらへの謝意など、E) 国や自治体の対応・体制に関するもの、F) 研究班に対する意見などに分類した。なお、可能な限り回答欄に記入されたままの文章で呈示することにしたが、日付、お名前、地名などの固有名詞、および医療機関名などは削除させていただき、また回答者ご本人の特定に繋がる可能性のある掲載順などにも配慮して呈示した。

回答者ご本人についての内容

A) 症状に関するもの

- このアンケートのことも途中で知ったのですが、本当にひどい時のことを伝えられず、残念です。
- 日々、痛みと共に生活しております。
- 苦しみから完全に開放されたわけでもありません。
- 改善した症状もありますが、今の状態は後遺症だと言われています。
- 1回目の接種からわずか12日目に突然身体に異常がみられるようになり、ありとあらゆる病院を受診し最終的に〇〇病院で急性小脳失調症と診断され入院となりました。
- ほとんど寝たきりだった急性期の頃の状況からは脱しておりますが、接種以来、頭痛、めまい、腹痛、関節痛など様々な症状は続いており、この年頃の子なりの日常生活は送れない状況であります。
- ワクチンを打ったところが時々腫れ、かゆみが強い状態が続いている。
- 3回接種のうち1回目の接種で身体の異常が発症しました。1回目のワクチン接種を行

って数日後から、それまで症状として見られなかった眼振や歩行困難、頭痛や吐き気嘔吐、手の震え筋力低下等が見られるようになりました。

- ワクチン接種以降、症状の特異性として身体の障害状況が一定しておらず、軽快したり憎悪したりと症状に変動がみられています。
- 症状は突然悪くなるのが主で、たいていは朝症状が悪く眼振や吐き気頭痛等で起き上がれなくなり食事や外出もできなくなります。
- 出現する症状はたいてい同じ症状（眼振や頭痛や吐き気しびれ歩行困難など）ですが憎悪に変動があり、文字の認識ができるまでになるなどの軽快されるときは治療に伴う軽快なのか自然治癒なのか分かっていませんが治療を行うと軽快されたりもします。
- 現在まで症状が完全に消失することがないことだけは固定しております。
- 中2の時から副作用が出てるためここまでくることが本当に困難でした。
- 高校時代には、症状が増すぎて、大阪のアンケートを書くことさえいやになってました。
- 全身の感覚のにぶさは入院していた頃とあまり変化はありません。
- 最近では集中力の低下や、物忘れ、記憶力の低下に少し悩まされています。
- 私の症状は発作的な物なので、バルプロ酸を長期間服用していますが、工作中など強い眠気におそわれるため、その点が少し困っています。
- 大きな音やにおいに対する過敏反応は少しずつおさまってきているような気がします。
- 突然左の手が震え始めてから現在も多くの症状に困っています。
- けいれん、過呼吸、意識消失、歩行困難、めまい、言語障害、全身脱力、食欲不振、光がまぶしく感じたり、嘔吐など多くの症状に困って来ました。

- 1日でも早くこんな症状から抜け出して自由に生活したいです、こんなにも色んな症状が出ている中、認めてくれないのも本当に悔しいです。
- 頭痛、関節痛がひどく、痛くても我慢して身体を動かさないと、身体が動かなくなり、目が見えない（色の判断が）出来ない。
- 耳が聞えない為人の唇を読んで会話することしか出来ないので日常生活が大変。
- 痛いときの薬が無い。（痛みが強い時、効く薬が欲しい。）
- 物忘れが多い為、頼まれた事が出来ない。
- ラクな姿勢がない。どんな姿勢でいても痛い。

B) 原因に関するもの

- どんな予防接種でも、副作用が出る人はいるので、体調を崩したのは仕方ないことだと思っています。
- 「精神的な不安などからくるものに伴う身体の過剰反応」と報告するものがみられることは、ワクチン接種後すぐに起こった障害に、当事者には接種前の状態からは納得いかないものがあります。
- 重篤患者が全て「気分的なもの、精神的なもの」ではけしてないのはあきらかなのです。
- ワクチン接種以後の身体の変化による悲しくも重大な症状が次々に報告され、これに伴う因果関係をめぐり、見識者からは様々な意見や報告書が散見されています。起こっている唯一はっきりしていることは、目の前にワクチン接種後から障害が始まった子供がいるという事実だけです。ワクチン接種以前はこのような症状は見られなかったという事実なのです。そこにはあいまいさや空想や仮定や想像も予想もないのです。
- 未だにワクチンの何が悪かったのかわからないため、他のワクチンや薬などにもそれが入っているのではとうたがってしまい怖い

です。

- 「HPV ワクチンが悪い」ということはわかっているのに、まだ世の中に出回っていることが恐ろしい。
- 「他にも HPV ワクチンのような医薬品が出回っているんじゃないか」という不安にかれます。
- 子宮頸がんワクチンの副作用を否定しているところが多いと思います。

C) 日常的な社会生活への影響や将来に関するもの

- 自由を奪われ、私の人生が変わってしまいました。
- 高校も中退せざるをえませんでした。
- 現在の症状で日常生活がとても困難です。
- けいれん発作など外を歩いていると変な目で見られ、笑われたり、傷つくことを言われたこともあり、外に出ることさえも嫌になりました。
- もうすぐ 20 才の年に、ワクチンの副作用で頑張っただけで挑戦したい事ができなくなりました。
- 最低限の大学生活はかろうじて送っていますが、多くて 3 コマの講義を受けるために残りの時間はほとんど体調を整えるため横になって過ごしているような状況です。
- 最近就労していたが、やはり体が重く本調子とは言い難い状況です。
- 本人は生来元気で誕生し、運動が大変得意で接種以前は部活動に積極的に参加しておりましたが、接種後から現在まで体に負担となるスポーツ活動はおろか学校へ徒歩で通うことも難しくなるほど身体の変化が生じています。
- 毎日お風呂に入って眠ることが大変なほどの疲労感をかかえ、それでも生活している娘をみていると、これからどうなっていくのか

不安でいっぱいです。

- 歩行困難な為日常生活が送れない。
- 卒業後、地元の食堂の方が、体調に合わせてと言ってもらい、週 2~3 でアルバイトをしています。体調が悪い時には、休めるのでありがたいです。少しずつ、体調は良くなっていますが、無理して働いたりすると、翌週には、寝込んでしまいます。
- なかなか、社会へ出るという事がむずかしい状況であります。
- 大学卒業後、社会人として生活していけるのか、はなはだ疑問であります。
- 親のサポートなしでも自立して生活していけるよう、研究が進み、安心して治療が進められる日を望んでいます。
- これからもずっとこの不安とたたかっていくのは苦しいです。
- 本人及び家族の生活や生活設計は大きく変化し辛く悲しい大変なものになりました。
- 日常生活、または副作用が出てくる子がいることが不便&不安でいっぱいです。
- 当時高校 3 年生。周りの人は進学や就職が決まってくことに私は、学校にも通えずただ悔しい思いでした。
- 自分のしたいこと、叶えたいこともできなくなり、この症状がでるまで何不自由なく生活できていたので悔しくてたまりません。
- 将来子供を産んで育てることが出来るか。産まれたとしても、障害があると困る。
- 自分のせいで将来の子供にまで影響あると、子供までが被害者になるのでは???
- 治療が始まってから 3 年が過ぎました。高校生活は理解が高校にあったのでどうにか卒業させてもらいました。本来なら、留年（出席日数不足）した。
- 体調の悪さは、学校生活だけでなく、友人・部活にも影響がありました。
- 進学は勉強ができていない為、あきらめ就職をすると言いましたが、「責任が持てない」

と言う理由で企業は受け入れてもらえませんでした。

- 1日も早く、娘があ頃元気な娘に戻ることを願うだけです。
- 最近のニュースで20歳の成人式振袖騒動がありました。成人式の当日の事件ですら世の中は悲劇的に報道されました。重篤患者被害者は成人式に出席できるかというレベルではないのです。生きていけるかどうかの大変な事態なのです。

D) 医療・治療に関するもの、およびそれらへの謝意など

- 現在受けている治療は、保険適用外で高額なため、これからもずっと続けていくのは大変だと思います。
- 痛みの苦痛を取って欲しい。
- (受診のための)移動だけでも6時間もかかります。重い症状に苦しんでいる間ずっと〇〇のどの病院に行っても分からず適切な医療を受けるまでに4年もかかってしまい、どんどん症状がその間に重くなっていったからです。
- 2年間に渡り、入退院の繰り返しをし、毎日25~30錠近くの薬づけの毎日でした。
- IAPPという治療法をしたが自分には治療があってはなく逆にひどくなるばかりでした。
- 効果のありそうなことは、とりあえず、やってみようと思いましたが、本来の調子にもどるのは、まだまだ先のような気がします。
- もし新たな治療法とかみつかりましたら、連絡していただければと思います。よろしくお願いします。
- 現状のように、自分の身体で実験をするような治療は怖くて受けられません。
- 接種から丸7年が経ちました。発症から3年目までは、医療機関に受け入れてもらえず、検査も治療もリハビリもできずに悪化する一方でした。
- もっと早く治療を受けられていたら、ここまでの後遺症が残らなかったかもしれないと思うと、悔しくてたまりません。
- 免疫吸着療法の治療を受けることが出来、今は日常的にずっと重い症状に苦しむことは少なくなりました。
- 4年目に理解ある医療機関にたどり着き、免疫療法を始めました。
- 治療して下さった〇〇大学の先生方にとっても感謝しています。
- 多くの先生方にお世話になりました。感謝申し上げます。
- これまで〇〇病院以外で治療もできず、完治に至る治療法もなく、本人を含め、家族の生活は一変され大変な労力と金銭的な負担と本人の人生選択の障害が生じてきました。
- 多くの病院を回ったが、ストレス、精神的な問題と言われ、わざとされていると言われたこともあり、「だれも理解してくれる人がいない。」ただただ悲しくて涙が止まりませんでした。
- 入退院や通院で、金銭面的にも限界です。
- 20歳の私にはこれからもっともったいたいことやこれから楽しいことがまっているのに、1日でも早くよくなるような治療法があればと思います。
- 現代の日本の医療に対してあまりいいイメージをもてず、正直病院に行きたくないと思っています。(副作用の治療をして下さった〇〇病院さんなどは別です)
- 自分の体調不良に向き合ってくださいる方がいたのに、とても助けられました。今までありがとうございました。

E) 国や自治体の対応・体制に関するもの

- もっと早く分かっていたら、というのが正直

な感想です。

- 私も理解に苦しみ続け、事実しっかり診て下さる病院はほんだにほんのわずかです。
- これまで本人を含め家族は誕生してから様々な予防接種を受け健康管理に務めてきました。身体に異常なく健康に幸せに過ごしていました。今回の HPV ワクチン接種の国の導入による市町村からの予防接種案内通知に何の迷いや不安はなく接種しました。
- 市役所の方とも、いろいろな活動をしましたが、市役所の方が「いずれよくなるでしょう」と言う言葉を聞いた時、これから先、市から補助・支援してもらっている言葉で娘がこれ以上傷付くとおもったら、たえられない気持ちになり、活動をやめました。残念ながら、これが世の中の現状です。

F) 研究班に対する意見など

- 単なる欠席調査では見えてこないきびしい現実があります。
- 調査していただけたことは大変ありがたい事でしたが、もっと掘り下げて詳しい症状調査をしていただきたかったです。
- 回答票の設問など回答しやすかったです。
- 今回はこの様な機会を設けて下さり、本当にありがとうございました。調査を受ける1人としてそのことを示すことができ、とても嬉しいです。
- 大阪大学で研究チームが設立され調査が開始されたことに、当事者となる私たちは原因究明と治療法確立に多大の期待をしています。
- HPV ワクチンを含む子宮頸がん予防をしたら、HPV の研究を詳しく調べて、次こそこのような事がおきないことを想っています。
- 研究に参加させていただいたことは、とてもうれしく思っています。

- 私の一つのアンケートで研究が少しでも進むのであればとてもうれしいことです。
- 同じ被害者のためになるならば、毎回きつくても書いてたかいたあったなあと思います。
- 私のアンケートをとっていただき“ありがとうございました...” ございました。”
- 研究よろしくお願いします。
- この症例フォローアップ調査が、治療法開発に繋がることを期待しています。
- 今回の研究グループの方々のご尽力に心から感謝し、これからの原因解明及び治療方法へ結びつくようにと願います。
- 大変ですが、研究されてきた事が無駄にならないよう若い子ども達の未来の為に頑張ってください。
- この調査を機に少しでもこの病気の理解が広まることを祈っています。よろしく願います。本当にありがとうございました。

広く社会に向けてのご意見

- ワクチンの成分でのアレルギー等の詳細がわかれば、現在の症状について、何かしらの原因がわかるのではないかと思います。
- 私たち国民は、国民の健康維持のための制度に対して全幅の信頼信用をもとに様々な制度を受け入れ生活しています。ワクチン接種などの制度は国からの多大な恩恵を受けているわけですがそこには副反応のリスクがあることも理解しています。さまざまな副反応は皆無ではないわけです。不幸にも今回のような副反応のリスクが伴います。
- 絶対的な信用信頼関係の構築には、不幸にも被害のあった国民のための救済、原因究明、治療開発、治療提供を徹底する必要があります。
- 現実に起こっている障害に対して「統計」や「憶測」や「推測」などで結論付けては治療

の解明は到底進まず、副反応が原因で障害となっているものが実際に十分な治療を受けることもできず、悲しくも人生がめっちゃくちゃになっている子供たちは救われないので

- 今はわからないこともデータや記録などをもとに数年後数十年後数百年後は必ずや解明されます。
- このようなことが一日も早く解明され、真の救済がされ、失ったものをとりもどせなくとも、せめてこれからの人生に希望がもてるように、そしてこれからも国民がワクチンを安心して接種できるよう受けられるように患者への真の救済がなされるようにと願います。
- HPV ワクチンを含む子宮頸がん予防は、やはり大切だと思う。
- HPV ワクチン接種後症状の経過やその治療を集約することで、今後、予防接種の副作用患者が早期に診断・治療を受けられる体制を整うことを望みます。
- 既存の病名がつけられないために、継続してリハビリを受けることが難しいです。厚労省の検討部会でもリハビリが推奨されています。リハビリを受けられる医療機関を充実させてください。
- 私は子宮頸がんの苦しさを理解した上で自分の将来を考え、このワクチンを受けました。だから予防が大事なことも理解できます。なのでせめて診療体制、治療体制を整えてからの接種再開の議論をお願いします。
- なるべく多くの場所で、何かしらその患者に合った治療を受けられる環境を整えて欲しいです。
- 現在医学でこれまで症例なく明確な治療もなく、何の確たる証拠、根拠もないまま、現在分かっていないというだけで因果関係を解明出来もしない方々が治療方法も提供できもせずに、現実に身体に障害が起って

いる重大な出来事、障害の事実を無視し、「他人事」という概念からくる無責任な発言、報道に心から怒りがこみ上げてきます。

- 誰しも不幸を願っていないことは明確なことです。ただ今回のように障害が解明解決されないまま無責任な発言やいい加減な報告は国民との信頼関係を根底から崩すことになるのです。
- 今は情報化社会、どんなに隠れても事実は記録された中に残っています。その時どのように責任をとるのでしょうか。自分の身に起こるまでは関係ないのでしょうか。
- 忘れてはならないのは今やいい加減な報道報告関係者は被害者関係者からは簡単に特定でき、記憶さえ忘れられないということです。
- 私以外にも、多くの方々が苦しくて辛い思いをしていると思います。私も含め、みんなが良くなるような対策をお願い致します。
- 私だけではないが、県をまたいで行かないと治療を受けられないのが金銭的、精神的、身体的に辛いです。治療を受けられるところを少しでも増やして欲しいです。
- ワクチンと病気発症の因果関係は分かりませんが、今後の研究に期待しております。
- 病態解明、そして治療法の開発のためには、日本各地に散らばっている患者の情報を集め、解析し、検討することが不可欠だと思います。

(以下余白)

なお、ここに掲載された全文は、症例フォローアップ調査研究にご協力いただいた参加者の一部から寄せられたものである。従って、必ずしも全員の声を代表するものではないことをご承知いただいた上で読んでいただき、HPV ワクチン接種を契機に体調不良に陥り、未だ通院を続けながら苦痛、不安に耐える日々を過ごして

おられる方々がおられるという事実を認識し、
その方々の真実の声を知り、理解を深める一助
となれば幸いである。

【謝辞】

本研究に最後までご協力くださいました患者
ならびに家族の皆様と、医療者の立場から患者
を支援し、ご尽力を賜りました協力医療機関な
らびに連携医療施設の皆様に、心より感謝の意
を表します。

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）
分担研究報告書

「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
対する診療実態に関する調査研究

研究分担者	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)
	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)
	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)
	榎本聖香	(大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学寄附講座・特任研究員)
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)

要旨

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。

A. 研究目的

HPV ワクチンについては、接種後に「広範な疼痛や運動障害を中心とする『多様な症状』を生じた患者」が報告されたことにより、2013 年 6 月以降、定期接種の積極的勧奨が差し控えられている。2015 年、本研究班「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）が設置され、その一環として医師を対象とした調

査（「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」）を実施したところ、「HPV ワクチン接種歴のない者においても、接種後に報告されている症状と同様の『多様な症状』を有する患者が一定数存在すること」が明らかとなった。

本研究は、先の全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、当該「多様な症状」を有する患者を報告した

医師を対象として実施し、「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ことを目的とした。

B. 研究方法

対象は、「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」の二次調査に報告された症例のうち、研究班において「多様な症状」に相当すると判断し解析対象とした症例を報告した、163診療科184名の医師とした。なお、163診療科は、全国疫学調査の調査対象診療科を基にして、11診療科・種類に分類した（資料1）。

質問の内容を以下にまとめる。（資料2）

- ① 受診者数（「多様な症状」により受診する一ヶ月当たりの平均患者数）
- ② 通院頻度（患者1人当たりの平均通院頻度）
- ③ 診療時間
 - A 初診時（患者1人当たりの平均診療時間）
 - B 2回目以降（患者1人当たりの平均診療時間）
- ④ 検査
 - A 血液検査・尿検査、MRI、脳波など電気生理学的検査、髄液検査
(各検査の頻度)
 - B 検査についての考え方
- ⑤ 治療
 - A 通常実施する治療
 - B 治療についての考え方
- ⑥ 病状説明（病状説明の内容）

- ⑦ 評価指標（改善度の評価指標）。

未回答者等を除き、最終的にデータ解析の対象となったのは、126診療科152名であった（資料3）。

（倫理面への配慮）視察及び情報交換であるので特になし。

C. 結果

① 「多様な症状」を生じる患者の受診者数／通院頻度／診療時間

「多様な症状」により受診する1ヶ月当たりの平均患者数は、“0～1人”“2～4人”の回答が多かった（資料4）。「多様な症状」により受診する患者1人当たりの平均通院頻度は、“月1回程度”の回答が多かった（資料5）。「多様な症状」により受診する患者1人当たりの初診平均診療時間は、“15分以上”である医療機関が99.3%（146/147）であった。“60分以上”である医療機関も19.0%（28/147）を占めていた（資料6）。「多様な症状」により受診する患者1人当たりの再診平均診療時間は、初診平均診療時間よりも短く、“30分未満”である医療機関は91.1%であった（資料7）。

診療科別でみると、「多様な症状」により受診する1ヶ月当たりの平均患者数について、“精神科・心療内科”、“神経内科”で他の診療科よりも患者数が多かった（資料8）。

「多様な症状」により受診する患者1人当たりの初診平均診療時間について、“特別階層”、“精神科・心療内科”、“麻酔科ペインクリニック”で、他の診療科よりも時間が長かった（資料9）。「多様な症状」により受診する患者1人当たりの再診平均診療時間について、“神

経内科”、“脳神経外科”で、他の診療科よりも時間が短かった（資料 10）。

② 「多様な症状」を生じる患者に実施する検査／検査についての考え方

「多様な症状」により受診する患者に通常実施する検査としては、“血液検査・尿検査”、“MRI”、“脳波など電気生理学的検査”、“髄液検査”の順で頻度が少なかった。“髄液検査”は全体の 78.3%が実施していなかった（資料 11）。“起立試験”を行っているという回答が 7.2%見られた（資料 12）。検査についての考え方では、“必要最低限のもののみ実施”の回答が 54.6%、“改めて一通り必要な検査を実施”の回答が 38.2%を占めた。“特殊な検査も含め積極的に行う”のは 7.2%で「多様な症状」を生じる患者への検査の実施と方針は、医師による違いがあることが示された（資料 13）。

③ 「多様な症状」を生じる患者に実施する治療／治療についての考え方

「多様な症状」により受診する患者に通常実施する治療としては、“薬剤処方”、“心理的アプローチ”、“リハビリテーション”、“特に積極的には治療せず経過を見る”、“多職種による集学的診療”、“手術・処置等”の順で頻度が多いことが示唆された（資料 14）。“心理的アプローチ”や“リハビリテーション”では、臨床心理士や理学療法士など多職種で診療するケースが見られた（資料 15）。“薬剤処方”では、抗てんかん薬系や抗うつ薬系、NSAIDsをはじめとして、様々な種類の薬剤が処方されていることが示された（資料 16）。治療についての考え方では、“投薬などは症状に応じて必要最低限のものだけ処方する”、“症状を詳しく尋ね、症状の緩和に努める”

という回答が多かった。一方で、“症状を呈している機序を類推し、積極的に治療を実施する”、“定期受診、経過観察を基本とし積極的な介入は控える”という回答も一定数あり、医師によって、治療についての考え方が異なることが示唆された（資料 17）。

診療科別でみると、“心理的アプローチ”は、“神経内科”や“脳神経外科”でほとんど行われていなかった。

④ 「多様な症状」を生じる患者への病状説明の内容／改善度の評価指標

病状説明の内容としては、“考え得る範囲で症状が続く要因について一般的な説明をし、安心させるよう努める”が全体の 74.3%を占めた（資料 18）。改善度の評価指標として、1番目に重視するものに“身体症状”を挙げる医師が多く、“就業や就学の状況”、“心理的状態”、“家族から見た感想”が続いた。2番目に重視するものとしては、“就業や就学の状況”、“家族から見た感想”、“心理的状態”、“身体症状”の順で回答が多かった（資料 19）。

診療科別でみると改善度の評価指標について、“精神科・心療内科”では、“身体症状”を重視する割合が他の診療科に比べて少なかった。

D. 考察

今回の調査対象とした医師は、多様な症状を呈する患者に対して、初診時 30-60 分、再診時 15-30 分の時間を取り、月 1 回程度の頻度で診療しているものが多かった。診療科によるばらつきは若干認められるものの十分な時間を割いている実態が明らかとなった。検査や治療についての実態や考え方は、必要最

低限の検査を行い、投薬しながら長期的にフォローする医師が多いものの、特殊な検査を含め積極的に検査を行う医師も少数認められた。患者への病状説明や、改善度の評価指標においても医師によって異なっている実態が明らかとなり、複数の医療機関を受診する患者にとっては、混乱の一因になっている可能性が危惧された。

なお、本調査は、「多様な症状」を生じた患者の診療実態の把握を目的としており、調査対象者に対して「多様な症状」以外で受診した患者の診療実態についての回答は求めなかった。そのため、本調査で明らかになった診療実態に関して「多様な症状」を生じた患者にのみ実施される診療実態・方針であるのか、「多様な症状」の有無に関わらず共通して実施される診療実態・方針であるのかは不明である。また、本研究で示された診療科別の差異は、「多様な症状」以外で受診した患者であっても経験する、診療科毎の違いであることも否定できない。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

米国予防接種諮問委員会（US-ACIP）についての視察

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

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

要旨

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。

A. 研究目的

わが国における予防接種政策は、2013年4月施行の改正予防接種法に伴い設置された厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会において評価・検討されている。一方、米国では、予防接種諮問委員会（US-ACIP）が、米国民におけるワクチンで予防可能な疾患の効果的な対策のために、ワクチンおよび関連する薬剤の最も適切な選択について米国政府に対し政策提言を行っている。今回、アトランタのCDCを訪問し、ACIPの会議に参加するとともに、ACIP運営事務局職員よりACIPの歴史、構造、機能、権限などの状況について情報を収集することを目的に視察を行った。

B. 研究方法

2017年6月19日（月）に日本を発ち、同日アトランタに到着、翌20日にCDCを訪問し、ACI

P運営事務局のJean Clare Smith博士に面会し、ACIPの歴史、構造、機能、権限などに関して情報を収集した。21日、22日にACIPの会議に参加した。

（倫理面への配慮）視察及び情報交換であるので特になし。

C. 視察報告

1. ACIPの歴史、構造、機能、権限

米国の予防接種諮問委員会（US-ACIP）は、1964年に米国公衆衛生総局の長官によって、感染症の予防と対策を支援するために設立された。ACIPの設立以前には、米国で全国の予防接種政策を決定するための正式な組織は存在しなかった。1964年の設立当時、予防接種は小児に対する6つのワクチン（天然痘、ポリオ、ジフテリア、百日咳、破傷風、麻疹）のみであった。1950年代

から1960年代にかけて新しいワクチンの開発スピードが加速する中、連邦麻疹撲滅計画（1955年）とワクチン接種支援法（1962年）の2つの重要な連邦の支援制度の成立過程において、米国連邦政府外の専門家グループによって策定される予防接種政策勧告の体制の整備が急務となった。

2. ACIPの会議のプロセスと委員会構造

ACIPは、米国の予防接種政策に直接の影響を持つ組織である。会議は、ジョージア州アトランタの疾病対策予防センター（CDC）のグローバル・コミュニケーション・センターで開催され、インターネットで一般に公開されている他、一般市民が会議に出席し、意見を述べる事が許可されている。ACIPの会議の日程は、3年前にACIPのウェブサイト公表される。定期的に開催される会議は年に3回であるが、2009年には通常の3回に加え、新型インフルエンザ（A（H1N1）pdm09ウイルス）の出現に対処し、新しいワクチンの使用についての勧告を作成するために、7月に1件の緊急会議が招集された。会議のスライドは2週間以内に、議事録と勧告は各会議の90日以内にACIPウェブサイト公開される。暫定的な提言は、投票が行われた会議の2週間以内にACIPのウェブサイト上
<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm>に掲載される。最終のACIP勧告は、CDCの承認後にCDCの罹患および死亡週次報告書（MMWR）に掲載され、その後ウェブサイト上

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>に掲載される。

委員会のメンバーは、議長、幹事、15人の投票権のあるメンバー、8人の関連する連邦政府機関の代表、26人の学会や保健関連専門機関の代表で構成される。委員は4年の任期期間中、利益相反が一切ない状態にあるよう要請され、メーカーが面会することも禁じられている。委員会メンバーの推薦は、専門家団体、現在および以前のACIPメンバー、一般の人々を含む様々な情報源から申請書が毎年提出され、ACIP運営委員会が査読後に、空席1つごとに2人の候補者を選定した後に、CDC長官が決定し、米国保健福祉省（HHS）長官が最終決定を下す。投票権のあるメンバーは、ワクチン学、免疫学、小児科、内科、感染症、予防医学、公衆衛生、または予防接種プログラムの社会的および地域的側面について消費者の視点で議論に参加する消費者の代表者からなっている。メンバーは米国民でなければならず、米国政府に雇用されてはならない。さらに、地理、人種、民族、性別、障害および専門知識に従って投票メンバーのバランスがとられている。毎年、委員の約1/3が交替しながら各メンバーは4年間の任期を務める。議長は、投票メンバーとして少なくとも1年間の経験を有するメンバーの中から任命され、3年間務める。ACIP勧告を採択するためには、賛成が投票会員の過半数を超える必要がある。投票権のないメンバーとして、他の連邦政府機関を代表する8人と、様々な集団へのワクチン接種、ワクチン接種プログラムの実施、ワクチン開発のため

の幅広い責任を持つ学会などの組織を代表する26人のリエゾンメンバーがあり、それぞれの組織の代表者として会議に参加し、ACIPの勧告をその組織へ伝える役割を果たす。

3. ACIP運営委員会と事務局

ACIP運営委員会は、ワクチンおよび予防接種に関連する活動を行っているCDCの3つのセンター（National Center for Immunization and Respiratory Diseases、National center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases、National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention）を代表する15人のメンバーとACIP議長と米国食品薬品庁（FDA）の代表者からなり、一般的な運営方針、手順、および関連事項を決定する。ACIP運営委員会は年4回開催され、そのうち3回はACIP会議の議題を決め、残る1回は新メンバーを選定する。ACIP事務局は、選定されたACIPメンバー全員に包括的なオリエンテーションとトレーニングを提供する。

ACIP会議の議題は、ACIP運営委員会の審議を経て、ACIP事務局によって準備される。次の会議の約10週間前に、ACIPワーキンググループ（後述）、ACIP投票メンバー、関連政府機関のメンバー、リエゾンメンバーから議題の提案を求める。議題の決定にあたり、投票は必要ないが、ワクチンで予防可能な疾病の疫学、ワクチンの有効性、ワクチンで予防可能な疾病の発生に関する最新情報など、情報提供の目的で提示される項目も含まれる。

新しいワクチンに関するデータは、通常、FDAによるワクチン承認の少なくとも2年前からACIP会議で提示される。これにより、委員会のメンバーは、FDA承認後からACIPで投票を行うまでに、当該ワクチンのあらゆる面について十分な情報を得ることができる。議題はACIP事務局によって検討され、ACIP会議の7週間前に開催されるACIP運営委員会で議論され、各会議の6週間前には確定し公表される。

ACIP事務局は、ACIP運営委員会とCDCの長官に提示する資料（例えば、経済分析結果の提示方法の標準化、ACIP勧告に使用される文書の作成など）の準備や、米国保健福祉省の公衆衛生出版物であるCDCの罹患および死亡の週別報告書（MMWR）に掲載するためのACIP勧告最終版の作成を進める。

4. ACIPの役割

ACIPの役割は、ワクチンやその他の生物製剤、ワクチンで予防可能な疾病を標的とする抗菌剤の使用に関する国家政策の策定に重点を置いている。委員会は、新しいワクチンを、定期の予防接種に含めるのか、高リスク群へのワクチンの使用にとどめるのか、狂犬病ワクチンや日本脳炎ワクチンのように定期接種には含めないのかについて投票する。ACIPは、同じワクチン製剤（例えば、多価対一価）、ならびに同じ疾患を対象とするが、含有する抗原の種類が異なるワクチン（例えば、ロタウイルスおよびヒトパピローマウイルスワクチン）につ

いての推奨も行う。ACIPは、投票の際の決断根拠とするために、追加の調査実施を要求することもある（例えば、疾病負担の評価や費用対効果の分析など）。各推奨ワクチンについて、委員会は、CDC長官の承認のもと、投与の対象年齢、投与量、投与回数と投与間隔、ワクチンの使用に関する予防措置および禁忌、有害事象に関する情報を含むFDA承認ワクチンの接種について、米国民の子供および成人に対して、書面による指針を作成する。ACIPの勧告には法的強制力はないが、一般的に国家政策とみなされる。ほとんどの民間保険会社がACIP勧告を採用しているため、これらのワクチンは償還対象となる。また、ACIPはこれらのワクチンを小児用ワクチンプログラム（Vaccine for children program: VFC）に含むべきと考えている。

委員会は、新しい情報が入手可能になったとき、または疾患のリスクが変化したときに、特定のワクチンに関するその勧告を変更または撤回することができる。ACIP事務局が主導権をもって、すべてのACIP勧告が3～5年ごとにレビューされ、必要に応じて改訂、更新、または撤回されるようにしている。

新しいワクチンが承認され、その後ACIPにより推奨されると、それらは小児期および成人の予防接種スケジュールに組み込まれる。勧告の変更は、特定のワクチンについて新しいデータおよびFDAのライセンス規制が利用可能になった場合に行われる。例えば、対象年

齢範囲の拡大または推奨の変更につながる新しい安全性データなどである。なお、ロタウイルスワクチン（1998年に認可され、推奨されたRotaShield®）と腸重積症の関連は、ワクチンの使用に関する勧告の撤回につながった。

5. ACIP ワーキンググループ（WG）

ACIP WGは、ACIPの会議でプレゼンテーションするために、対象となる疾病の疫学、ワクチンの有効性、安全性、予防接種プログラムの実現可能性、書面による政策声明に含めるべき予防接種施策の経済的側面などに関するデータを収集し、レビューする。年間を通じて月に1、2回の頻度の電話会議で議論を続ける他、対面の会議を実施することもある。各WGには少なくとも2名のACIP投票メンバー（その1名がWG議長を担当する）とCDCの専門家が含まれ、政府機関メンバーやリエゾンのメンバー、学会の代表、他のCDCスタッフ、および必要に応じて招かれたコンサルタントが含まれる。ワクチンメーカーは、ACIP WGの会議で臨床試験の結果および他の関連データを提示するが、WGでの審議参加は許可されていない。米国の健康保険制度（AHIP）のリエゾン組織としてACIPに参加している保険会社は、ACIP WGに参加することができる。

ACIP WGのうち、成人のためのワクチン計画、インフルエンザワクチン、予防接種に関する一般的な勧告、小児と青少年のためのワクチン計画の4つのWGは永久的に設置するとされている。また、

米國小児科学会、米国家庭医学会がこれらのWGと一緒に参加することで、小児および青少年のための接種スケジュールの調和を確実にしている。特定のワクチンまたはトピックに対処するために、必要に応じて個別のWGが結成される。各WGは、結成時に定めた基準のもとに運営され、主要な目的とする任務が完了した時、議長の交代やCDC職員に異動がある時、新しい問題が発生した時、公衆衛生上の優先事項に変化が生じた時などに定期的に再評価される。WGミーティングは、事実確認とデータレビューのための会議として非公開で行われるため、議事録は一般に公開されない。特定の政策勧告について審議も投票も行わない。また、各WGにACIPのメンバー全員が含まれるものではない。

ACIPは、勧告を策定するために、米国の一般住民および特定のリスクグループの疾患に関連する罹患および死亡、安全性、有効性、費用対効果、免疫原性などを、関連するデータの質および量を考慮して評価し、推奨の性質と強さについて決定する。その際、ワクチン接種の公平性と公的資金の責任ある管理、他の専門家連絡組織の勧告、既存の予防接種プログラムにワクチンを組み込むことの実現可能性なども考慮する。

WGメンバーは、勧告の草案について、CDCの専門スタッフ、その他の関連する連邦機関、ACIPメンバー、連絡担当者および外部専門家のコンサルタントによる広範な審査を受けた後に、追加デー

タの必要性、データ内容の修正、データの解釈の変更、専門家の意見やパブリックコメントを考慮したうえで、最終的な議論と投票のための勧告案としてACIPに提示する。

6. ACIP 会議へ参加

今回視察した会議は、アジェンダに示す通り、2日間にわたり、各種ワクチンについての議論が行われた（資料1）。各WGの議題ごとに発表が行われたのちに、投票メンバー、関連連邦機関の代表メンバー、リエゾンメンバーの順で質疑応答が行われ、議論が出尽くしたのちに、聴衆からの質問やコメント、上申などの時間が設けられる。投票は、議決権を有するメンバーが一人ずつ、口頭で「推奨する」「推奨しない」のいずれかを述べ、賛成が過半数の際に採択される仕組みであった。

D. 考察

米国では、US-ACIP が予防接種施策について審議し米国政府に対し政策提言している。ACIP 会議の限られた時間の中で、米国で使用可能なほとんどのワクチンについて、対象とする疾患の疾病負荷、ワクチンの有効性、安全性、経済評価をはじめ、定期接種にするかの審議やスケジュールなどについて十分な議論を行うために、ワクチンごとに20数名からなるWGが組織されている。WGは、ワクチンが承認される前から組織され、月2回のペースで継続的に議論し、綿密に準備がなされたうえで、年に3回のACIPの会議の場で議論の経過や結果が報告され、審議がなされる。現在14のWGが存在し、それぞれのWGは

ACIP の投票メンバーや政府機関のメンバー、リエゾンメンバーが含まれるだけでなく、多くの関連する専門家で構成され、そのワクチンが対象とする疾病の疫学、ワクチンの有効性、安全性、予防接種プログラムの実現可能性、経済的側面などを議論している。ACIP 運営委員会が、ACIP の一般的な運営方針や全体の方向性を決定し、事務局がその円滑な運営ができるように機能している。

米国では、豊富な人的、資金的資源のもと、多くの関係政府機関や学会、一般市民が参加しながら、長期の展望と計画性をもって継続的に綿密に審議がなされていた。すべてのワクチンに関する内容が、2 日間の会議の中で議題に含まれる点や、ACIP での審議のもととなる議論を行う WG がワクチンごとにワクチンが FDA で承認されるより 2 年も前に結成され、月に 2 回の電話会議で議論を重ねることで、承認後すぐに、国の予防接種プログラムとして推奨するかの議論ができるようになっている点、会議の日程は 3 年前には決定している点は特筆すべきである。一方、日本では、2013 年 4 月施行の改正予防接種法に基づき、予防接種施策全般について、中長期的な課題設定の下、科学的な知見に基づき、総合的・継続的に評価・検討を行い、厚生労働大臣に提言する機能を有する組織として、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会が設置され、年 3～4 回程度定例の会議が開催されることになっている。また、分科会の下部組織として予防接種基本方針部会（さらに下に、ワクチン評価に関する小委員会）、研究開発及び生産・流通部会、副反応検討部会が置かれ、部会ご

とに年 3～4 回の会議が開催され、そこであがってきた課題について予防接種・ワクチン分科会で審議がなされている。定期接種化の議論はワクチンが承認されてから開始される点や、会議の日程や議題はあらかじめ決まっていない点など、米国と大きく異なっている。米国 ACIP での審議のあり方は、日本の予防接種施策のための審議のあり方の参考になるものと思われる。

E. 結論

アトランタの CDC を訪問し、ACIP の会議に参加するとともに、ACIP 運営事務局職員より ACIP の歴史、構造、機能、権限などの状況について情報収集や意見交換を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

(資料 1)

Final - June 16, 2017

MEETING OF THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP)

Centers for Disease Control and Prevention

1600 Clifton Road, NE, Tom Harkin Global Communications Center, Kent "Oz" Nelson Auditorium

Atlanta, Georgia 30329

June 21-22, 2017

<u>AGENDA ITEM</u>	<u>PURPOSE</u>	<u>PRESIDER/PRESENTER(S)</u>
Wednesday, June 21		
8:30 Welcome & Introductions		Dr. Nancy Bennett (ACIP Chair) Dr. Amanda Cohn (ACIP Executive Secretary; CDC)
9:00 Hepatitis Vaccines		
Introduction		Dr. Arthur Reingold (ACIP, WG Chair)
Hepatitis A vaccine background		Dr. Noele Nelson (CDC/NCHHSTP)
Cost-effectiveness analysis of catch-up hepatitis A vaccination among unvaccinated/partially-vaccinated children		Dr. David Rein (NORC, University of Chicago)
Updated ACIP routine recommendations for use of hepatitis A vaccine	Information & Discussion	Dr. Noele Nelson (CDC/NCHHSTP)
Updated ACIP recommendations for use of hepatitis A vaccine and immune globulin for post-exposure prophylaxis and for international travelers		Dr. Ruth Link-Gelles (CDC/NCHHSTP)
10:30 Break		
10:45 Influenza		
Introduction		Dr. Emmanuel (Chip) Walter (ACIP, WG Chair)
Influenza surveillance update	Information & Discussion	Ms. Alicia Budd (CDC/NCIRD)
Vaccine effectiveness update		Dr. Jill Ferdinands (CDC/NCIRD)
Vaccine safety update		Dr. Tom Shimabukuro (CDC/NCEZID)
Flublok in pregnancy		Dr. Wayne Hadley (Protein Sciences)
Public comment		
Proposed recommendations	Vote	Dr. Lisa Grohskopf (CDC/NCIRD)
12:30 Lunch		
1:45 Herpes Zoster Vaccine		
Introduction		Dr. Ed Belongia (ACIP, WG Chair)
Zostavax Phase IV study	Information & Discussion	Dr. Nicola Klein (Kaiser Permanente Northern California)
Zostavax GRADE		Ms. Angela Guo (CDC/NCIRD)
Herpes Zoster vaccine revaccination data		Dr. Romulo Colindres (GSK)
3:00 Break		
3:30 Cost effectiveness models	Information & Discussion	Dr. Andrew Leidner (CDC/NCIRD)
Considerations for the use of herpes zoster vaccines		Dr. Kathleen Dooling (CDC/NCIRD)
4:15 Varicella	Information & Discussion	Dr. Rafael Harpaz (CDC/NCIRD)
Impact of the U.S. varicella vaccination program on the epidemiology of herpes zoster		
4:45 Anthrax Vaccine Workgroup	Information	Dr. David Stephens (ACIP, WG Chair)
Introduction		Dr. Kate Hendricks (CDC/NCEZID)
Anthrax vaccine workgroup information		
5:05 Vaccine Supply	Information	Dr. Jeanne Santoli (CDC/NCIRD)
5:20 Public Comment		
5:35 Adjourn		

Final - June 16, 2017

Thursday, June 22

8:00	Agency Updates & Unfinished Business CDC, CMS, DoD, DVA, FDA, HRSA, IHS, NIH, NVPO	Information	Dr. Nancy Messonnier (CDC/NCIRD); <i>Ex Officio</i> Members
8:15	Dengue Virus Vaccines Introduction Dengue epidemiology in United States and U.S. territories	Information & Discussion	Dr. Chip Walter (ACIP, WG Chair) Dr. Steve Waterman (CDC/NCEZID)
8:45	Yellow Fever Vaccine Introduction Update on implementation of IND protocol and yellow fever vaccine distribution Review of protocol inclusion criteria and current ACIP recommendations	Information & Discussion	Dr. Chip Walter (ACIP, WG Chair) Dr. David Greenberg (Sanofi Pasteur) Dr. Erin Staples (CDC/NCEZID)
9:15	Break		
9:45	Mumps Disease and Vaccine Introduction Update on mumps epidemiology in the United States, 2017 and review of published studies of 3rd dose MMR for mumps outbreak control Effectiveness of a third MMR dose during a mumps outbreak in a highly vaccinated university population, 2015-2016	Information & Discussion	Dr. Kelly Moore (ACIP, WG Chair) Dr. Mona Marin (CDC/NCIRD) Dr. Cristina Cardemil (CDC/NCIRD)
10:45	Meningococcal Introduction Meningococcal disease and vaccine response in patients receiving Eculizumab	Information & Discussion	Dr. David Stephens (ACIP, WG Chair) Dr. Lucy McNamara (CDC/NCIRD)
11:30	Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Vaccine safety: transition to the new VAERS 2.0 reporting form	Information	Dr. Tom Shimabukuro (CDC/NCEZID)
11:35	Evidence Based Recommendations	Information	Dr. Arthur Reingold (ACIP, WG Chair)
11:40	Public Comment		
11:50	Adjourn		

Acronyms

CDC	Centers for Disease Control & Prevention
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
DoD	Department of Defense
DVA	Department of Veterans Affairs
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRSA	Health Resources and Services Administration
IHS	Indian Health Service
NCHHSTP	National Center for HIV, Hepatitis, STD and TB Prevention [of CDC/OID]
NCIRD	National Center for Immunization & Respiratory Diseases [of CDC/OID]
NCEZID	National Center for Emerging and Zoonotic Diseases [of CDC/OID]
NIH	National Institutes of Health
NVPO	National Vaccine Program Office
VFC	Vaccines for Children
WG	Work Group

米国疾病対策予防センター（US-CDC）予防接種安全対策局（ISO）との意見交換

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

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

要旨

ワクチンを含む医薬品の安全性は、製造販売承認前の第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験（治験）による評価だけでなく、市販後の医薬品安全性監視でも継続して評価することが極めて重要である。また、市販後の医薬品安全性監視で有害事象のシグナルを検出（signal detection）した場合は、速やかに、分析疫学によるシグナル評価（signal assessment）を行うことが望ましい。わが国における定期の予防接種については、予防接種法の下で「予防接種後副反応疑い報告制度」によるシグナル検出が行われているが、シグナル評価のための仕組みは確立されていない。今回、ワクチン接種後有害事象のシグナル検出とシグナル評価を切れ目なく行っている米国において、その制度運用に携わっている米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）予防接種安全対策局（Immunization Safety Office, ISO）から情報を収集し、意見交換を行ったので報告する。

A. 研究目的

ワクチンを含む医薬品の安全性は、製造販売承認を得るまでの段階では第Ⅰ～Ⅲ相臨床試験（治験）により評価される。しかし、試験の対象者数が少ない場合、非常に稀な有害事象は発生しないこともあり、また、発生したとしても因果性までは評価できないこともある。このような理由から、市販後の医薬品安全性監視でも安全性を継続的に評価し、有害事象のシグナル検出（signal detection）を行うことは極めて重要である。また、シグナルが検出された場合は、速やかに、分析疫学（コホート研究、症例・対照研究、自己対照法 [self-controlled method] など）によるシグナル評価（signal assessment）

を行うことが望ましい。

わが国では、ワクチン接種後有害事象^{注)}のシグナルを検出する行政上の仕組みとして、定期の予防接種については、予防接種法による「予防接種後副反応疑い報告制度」が運用されている。しかし、シグナル評価の仕組みは確立されていない。

今回、ワクチン接種後有害事象のシグナル検出とシグナル評価を切れ目なく行っている米国において、その制度運用に携わっている米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention, CDC）予防接種安全対策局（Immunization Safety Office, ISO）から情報を収集し、意見交換を行ったので報告する。

注) 用語の定義を以下の通り整理しておく。

- ワクチン接種後有害事象：ワクチン接種後に生じたあらゆる好ましくない事象であり、ワクチン接種との因果関係を問わない
- ワクチン接種後副反応：「有害事象」のうち、ワクチン接種との因果関係が否定できない事象

B. 研究方法

2017年6月19日に日本を発ち、同日アトランタに到着した。6月23日にCDC, ISOのDeputy DirectorであるDr. Tom Shimabukuroに面会し、米国におけるワクチン安全性評価の実際についてお話を伺った。

なお、6月20日はACIP (Advisory Committee on Immunization Practice, 予防接種諮問委員会) 運営事務局のDr. Jean Clare Smithに面会し、ACIPの歴史、構造、機能、権限などに関して情報を収集した。6月21日、22日はACIPの会議を傍聴した。こちらの内容については、本報告書で別途報告している。

(倫理面への配慮)

情報交換であるので特になし。

C. 結果

情報収集および意見交換の内容は下記のとおりである。

1. ISO の概要

ISOは、CDCにおいてワクチン安全性を扱う部門である。CDCの組織図では、Office of Infectious Diseases (OID, 感染症オフィス) の一部局であるNational Center for

Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID, 国立新興・人獣共通疾患センター) の系列に属する¹⁾。ISOはワクチンに関する事項を扱う部門でありながら、同じくOIDの一部局であるNational Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRS, 国立予防接種・呼吸器疾患センター) の系列ではない。この理由は、利益相反 (COI) を避けるためであり、建物が設置されているキャンパスも別ということであった。今回私たちが訪問を許可されたCDCのキャンパスは、ACIPの会議が行われるRoybal Campusのみであり、NCIRSの建物はあるが、NCEZIDの建物はない。そのため、ISOの職場見学はできなかった。

ISOの職員数は計40～45人とのことである。携わるプロジェクトは、下記の3つに大別される。

- ① ワクチン接種後有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS)
- ② ワクチン安全性データリンク (Vaccine Safety Datalink, VSD)
- ③ 臨床的ワクチン安全性評価 (Clinical Immunization Safety Assessment, CISA)

2. VAERSについて

VAERSは、米国におけるワクチン接種後有害事象のシグナル検出のための制度であり、CDCと米国食品薬品庁 (Food and Drug Administration, FDA) が共同で運用している。長所は、全米をカバーするデータであること、住民を含めてあらゆる者からの報告を受け付けていること、迅速にシグナル

検出ができること、全米データということから稀な事象についても検出可能なこと、接種ワクチンや接種後有害事象の詳細についての情報が収集されていること、である。短所としては、報告バイアスがあること、情報の質や完全性に問題があること、「接種なし」の者について情報が得られないこと、ワクチンと接種後有害事象の因果関係の評価はできないこと、が挙げられる。

VAERSの仕組みは、基本的には、日本における「予防接種後副反応疑い報告制度」²⁾と同じである。当該制度は、厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(PMDA)が共同で運用しており、2013

(平成25)年4月の改正予防接種法施行にあわせて法定化された(当時は「予防接種後副反応報告制度」、後に「予防接種後副反応疑い報告制度」と名称変更)。ワクチン毎に事前に定められた接種後有害事象(報告基準)の発生を医師が確認・診断した場合、ワクチンとの因果関係が明らかでない場合であっても報告を求める。報告された情報は定期的に集計され、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で審議される。法定化の際、接種を受けた者や保護者からの報告も市町村を通じて受け付けることとなり、VAERSにより近いシステムとなった。

VAERSでは、有害事象として報告された兆候、症状あるいは診断を、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) termsでコード化し集計する。その後、対象となるワクチンと比較ワクチンの比例報告

比 (proportional reporting ratio) を、以下の表と式で求める。

	対象となる有害事象	その他の有害事象
対象となるワクチン	$ViAEi$	$ViAEx$
比較ワクチン(複数可)	$VxAEi$	$VxAEx$

比例報告比 (proportional reporting ratio) :

$$\frac{ViAEi}{(ViAEi + ViAEx)}$$

$$\frac{VxAEi}{(VxAEi + VxAEx)}$$

比例報告比が一定の数値より大きくなり、逸脱が検出された場合 (Empirical Bayesian data miningで評価)、必要に応じてVSDによるシグナル評価に移行する。

3. VSDについて

1990年に開始され、CDCと米国内のヘルスケア機関の共同事業として運用されている。本事業の趣旨に賛同する米国内の機関が、CDCと基本契約 (base contract) を締結し、VSDサイトとして登録する (independent functioning site)。2018年5月28日現在、9機関がVSDサイトとして参加しており³⁾、全米人口の約3%をカバーしている。VSDサイトとしてよく知られているのは、民間の医療保険会社であるKaiser Permanente社である。医療保険を扱う特性上、加入者のワクチン接種記録、健康に関する記録(病院受診・入院状況)、個人特性などの情報を有している。各種記録をそれぞれのVSDサイトで連結し、ISOから提供される統計解析プログラ

ムを使用して分析を行い、分析結果をISOに還元する。すなわち、ISOでは個人情報は一切扱わない。

業務に携わる者の職種は、ISO側では、医師、看護師、疫学者、生物統計専門家などであり、VSDサイトでは、データ解析専門家、データマネジメント専門家、IT専門家など、とのことである。運営資金は、すべてCDCが支出している。

VSDでは、非接種者の情報も入手できることから、コホート研究、症例・対照研究など、接種者と非接種者を比較する手法、すなわち、分析疫学によるワクチン安全性評価が可能である。加えて、今回傍聴したACIP会議では、季節性インフルエンザワクチンの安全性について、VSDのシステムを用いたRapid Cycle Analysis (RCA) の結果が提示されていた⁴⁾。RCAは、接種者の情報のみを使用する分析枠組みであり、下記に示す2種類のデザインで検討していた。

- **Self controlled design (自己対照法)** : 1人の接種者の中で、2種類の「期間」を設けて比較する手法である。接種後の時間軸の中で、**risk window** (ある接種後有害事象が起りやすいと思われる期間) と **control window** (ある接種後有害事象が起りにくいと思われる期間) を定義し、各windowにおける有害事象の発生頻度を比較する。
- **Current vs. historical design (最近接種を受けた者と、過去に接種を受けた者の情報を比較するデザイン)** : **risk window** (ある接種後有害事象が起りやすいと思われる期間) における有害

事象の発生頻度について、最近接種を受けた者と過去に接種を受けた者

(例: 10年前など) で比較する。最近接種を受けた者で、**risk window** における発生頻度が高まっているかどうかを評価する。

Risk window と **control window** は、対象とする有害事象ごとにあらかじめ定義されている。**Binominal maxSPRT*** あるいは **Poisson maxSPRT*** などのモデルを使用して、**Log-likelihood ratio (LLR)** を算出する。事前に定義しておいた **critical value** よりも、LLRの値が低ければ、安全性の懸念はないと判断する。現在、季節性インフルエンザワクチンについては、「毎シーズン」かつ「毎週」、RCAによる評価を継続的に行っているとのことであった。また、米国で新たに承認されたワクチンや、新たに接種勧告が行われたワクチンについても、承認後あるいは接種勧告開始後の一定期間は、ルーチンでRCAによる評価を行っているとのことであった(現在は、9価のヒトパピローマウイルス [HPV] ワクチンについてRCAを実施)。

ACIP会議で、委員より「このワクチンについては、今後の審議にあたり、このような安全性データが必要」などの要望が出されることもある。当該データを得るために必要な分析内容がVSDサイトとの基本契約に含まれていない場合、新たな分析プランをVSDサイトから公募する。その中から最も良いプランを選定し、別途契約 (**separate contract**) を締結するとのことであった。

*SPRT: Sequential Probability Ratio Test

4. CDCがワクチン接種勧告を中止あるいは再開した、過去の代表的な事例

RotaShield®であろう、とのことであった。当該ワクチンは初代ロタワクチンであり、1998年8月に承認された。その後間もなく、VAERSに接種後腸重積の報告が相次いだため、1999年10月に市場から撤退したという経緯がある⁵⁾。

RotaShield®接種後の腸重積の発生率は、VAERSデータの分析段階で自然発生率よりも明らかに高かったという。VSDによるデータ分析でも、接種によるリスクが10倍以上であり、ACIPのロタワクチンワーキンググループがRotaShield®の勧告取り消しをACIPに上申し、承認された。その後、メーカー側も市場から撤退した。

なお、本事例に関して、ACIP会議の緊急開催はなかった、とのことであった（年3回の定例会議の中で議論）。Dr. Shimabukuroによると、記憶の限りでは、これまでにACIPが緊急開催されたのは、2009年のインフルエンザA (H1N1) pdm09パンデミックの時ぐらい、とのことであった。「ワクチンの接種勧告を一度取り消すと、接種再開は非常に難しい。『勧告取り消し』にこそ、十分な根拠データと慎重な判断が必要」と話されていた。

D. 考察および結論

米国では、VAERS と VSD のシステムを活用し、ワクチン接種後有害事象のシグナル検出とシグナル評価を切れ目なく行っていた。また、インフルエンザワクチン、米国で新たに承

認されたワクチン、新たに接種勧告が行われたワクチンについては、VSD による分析枠組みの1つであるRCAにより、安全性評価を迅速に行っていた。

一方、RCA ですべての有害事象を評価できるわけではない。例えば、対象とする有害事象について、「接種後の risk window (リスク期間) が定義できる」「突然発症である」などの条件が必要である。シグナル評価の体制構築は非常に重要であるが、同様に、平時および緊急時のリスクコミュニケーションもまた重要である、とのご意見もいただいた。

日本と米国では医療保険制度が異なるため、VSD の枠組みをそのまま取り入れることはできない。そのような現状に対して、「どこの国にも長所・短所がある。米国の VSD は、たまたま、自国のシステムを活用してできたもの。日本に固有の強みはあるはずだから、それを活用していけばよい」とコメントをいただいたことが非常に印象的であった。わが国におけるシグナル評価の枠組みを模索するにあたり、今回の意見交換で得た情報は参考になると考えられた。

(参考文献)

- 1) CDC. Organizational Chart.
<https://www.cdc.gov/about/pdf/organization/cdc-photo-org-chart.pdf>
(2018年5月28日アクセス)
- 2) 厚生労働省. 予防接種後副反応疑い報告制度
www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/
(2018年5月28日アクセス)
- 3) CDC. Vaccine Safety Datalink.

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringafety/monitoring/vsd/index.html>

(2018年5月28日アクセス)

- 4) Shimabukuro T. End-of-Season Update: 2016-2017 Influenza Vaccine Safety Monitoring.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2017-06/flu-04-shimabukuro.pdf>

(2018年5月28日アクセス。ACIP サイトへの掲載期限が過ぎて閲覧できない場合は、以下のサイトの ”Presentation Slides” に記載のリンクから問い合わせで入手可能

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/meetings-info.html>)

- 5) CDC. Rotavirus Vaccine (RotaShield®) and Intussusception.

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/rotavirus/vac-rotashield-historical.htm>

(2018年5月28日アクセス)

3. その他
なし

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

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					