

総合研究報告書表紙

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27年度～29年度 総合研究報告書

研究代表者 祖父江 友孝

平成30（2018）年 3月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告

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

(資料1) 厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会 (平成28年12月26日)
「全国疫学調査 (子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究) について」

(資料2) 厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会 (平成29年4月10日)
「全国疫学調査 (子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究) について」

(資料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 (平成29年11月29日)
「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 (症例フォローアップ調査) について」

(資料4) 厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会 (平成30年2月19日)
「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 (症例フォローアップ調査) について ―追加分析結果―」

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 101

別紙 3

厚生労働行政推進調査事業費（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）

平成 27 年度～29 年度 総合研究報告書

子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

研究代表者 祖父江友孝 大阪大学大学院医学系研究科環境医学教授
研究分担者 福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学・教授）
原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野・准教授）
柴田 政彦（大阪大学大学院医学系研究科疼痛医学・寄附講座教授）
宇川 義一（福島県立医科大学医学部医学科神経内科学講座・教授）
平田 幸一（獨協医科大学医学部神経内科・教授）
岡 明（東京大学医学部小児科・教授）
宮本 信也（筑波大学人間系発達行動小児科学・教授）
喜多村 祐里（大阪大学大学院医学系研究科社会医学講座環境医学・准教授）
宮岡 等（北里大学医学部精神科・教授）
端詰 勝敬（東邦大学大森病院心療内科・教授）
研究協力者 楠 進（近畿大学医学部神経内科・教授）
桑原 聡（千葉大学大学院医学系研究科神経内科・教授）
玉腰 暁子（北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野・教授）
若井 建志（名古屋大学大学院医学系研究科予防医学教室・教授）
打出 喜義（浅ノ川総合病院部長産婦人科・教授）

研究要旨

本研究班では、HPV ワクチンの安全性に関して、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査、③診療実態調査、有効性に関して、④HPV ワクチンの有効性に関する症例対症研究を実施した。④については、平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費（AMED）「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」に移管した。

全国疫学調査については、調査対象期間は 2015 年 7 月 1 日～12 月 31 日の 6 ヶ月間であり、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため就学・就労に影響があり、HPV ワクチン接種歴のない 12～18 歳の青少年について、受療患者数と有訴率を全国規模で明らかにした。12～18 歳における「HPV ワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の多様な症状」の有訴率は、男子では人口 10 万人あたり 20.2、女子では人口 10 万人あたり 40.3、HPV ワクチン接種歴のない女子では人口 10 万人あたり 20.4 と推計された。すなわち、HPV ワクチン接種歴のない青少年においても、「多様な症状」を有する者が一定数存在した。調査結果の頑健性を確認するため、種々の観点から追加分析を行った。追加分析の後も、「HPV ワクチン接種歴のない青少年においても、『多様な症状』を有する者が一定数存在する」という結論は変わらなかった。また、追加分析の結果は、「調査設計上、HPV ワクチン接種歴の有無別

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

症例フォローアップ調査については、指定協力医療機関等において、未だ加療中の患者本人およびご家族に協力を依頼し、同意を得た上で、自記式質問紙票による縦断的観察研究を実施した。2015～2017年度末までに、同意撤回の3例を除く61例が登録され、解析対象として設定された56例について、初回調査票56枚、2回目以降調査票804枚の計860枚の回答結果を用いて分析を行った。個人ごとの症状変化をパターン分類し、「A.継続的な就学・就労への支障の程度」および「B.現在の病気の状態（1-10）」における変化のパターンについて評価した。最も多かったのは、「不変または動揺」であり、その傾向は施設別にみてもほぼ変わらない結果を示した。調査時点が、既に発症後3～4年が経過していることから、発症の急性期～亜急性期にみられた症状からはかなり改善している症例が多くみられ、調査登録時点で既に回復していた症例もあった。変化のパターンは症状によって必ずしも一致するものではなく、むしろ施設によって異なる治療方針・内容の影響を受け易いことが示唆された。とりわけ入院治療の有無などは「継続的な就学・就労への支障の程度」に影響を与えることが推察されることから、施設別のばらつきの要因となっていることが示唆された。

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

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

A. 研究目的

HPVワクチンの安全性に関して、以下の3課題を検討した。

①全国疫学調査：「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」のため就学・就労に影響があり、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン接種歴のない12～18歳の青少年について、「HPVワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の多様な症状」を有する患者の人数と有訴率を全国規模で推計し、「HPVワクチン接種歴のない者において

も、同様の症状を有する者が一定数存在するか」について実態を確認する。

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

③診療実態調査：全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者を報告した者を対象に、HPVワクチン接種歴にかかわらず「多様な症状」を生じた患者

に対する診療方針や診療実態を全国規模で把握する。

HPV ワクチンの有効性に関して、以下の 1 課題を検討したが、平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費（AMED）「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」に移管した。

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

B. 研究方法

①全国疫学調査：厚生労働省研究班考案の「難病の全国疫学調査マニュアル」の手順を一部変更し適用した。調査対象期間は 2015 年 7 月 1 日～12 月 31 日（調査開始時点から過去に遡った 6 ヶ月間）である。症例基準は、下記①～④すべてを満たす者とした。①12～18 歳（調査対象期間受診時点の満年齢）、②疼痛および感覚（光・音・におい）の障害／運動障害／自律神経症状／認知機能の障害が少なくとも 1 つ以上ある、③上記②の症状が 3 ヶ月以上持続している、④上記②及び③のため就学・就労に影響がある。

一次調査の対象は、全国の病院の診療科（対象：小児科、神経内科、ペインクリニック、産婦人科、整形外科、内科（消化器疾患担当）、内科（リウマチ性疾患担当）、総合診療科、脳神経外科、精神科・心療内科）および厚生労働省指定の「HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」

83 施設の窓口診療科（88 診療科、2016 年 1 月現在）から、病床規模や病院特性に応じて全数（100%）または半数（50%）を抽出した。「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と回答した診療科に二次調査を依頼し、個人票で臨床疫学特性（含：HPV ワクチン接種歴）の情報を得た。個人票の内容（記載の傷病名で主治医が症状をおおよそ説明できるか否か、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名）から、報告症例の症状が「HPV ワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の多様な症状」に相当するか否かを判断した。一次調査と二次調査の情報をあわせて「多様な症状があり HPV ワクチン接種歴のない患者数および有訴率」を推計した。

②症例フォローアップ調査：厚生労働省において各都道府県に設置している、HPV ワクチン接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関等を受診中の患者を対象に、平成 27 年 12 月から症例登録を開始し、毎月 1 回の頻度で症状や臨床経過に関する質問紙票調査を実施し、患者本人による症状評価を調べるとともにその推移を継続的に観察した。

③診療実態調査：全国疫学調査の二次調査に回答した医師のうち、「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を有する患者を報告した 163 診療科 184 名の医師に対し、平成 29 年 9 月に、当該症状を生じた患者に対する診療実態に関するアンケート調査（「受診者数」「通院頻度」「診療時間」「検査の実際と方針」「治療の実際と方針」「病状説明の内容」「改善度の評価指標」）を実施した。

C. 研究結果

①全国疫学調査については、一次調査の回答率は60.3%（11,037／18,302診療科）であり、508診療科が「調査対象期間中に、症例基準を満たす患者の受診あり」と回答した。二次調査の回答率は63.8%（324／508診療科）であった。12～18歳における「HPVワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の多様な症状」の有訴率は、男子では人口10万人あたり20.2、女子では人口10万人あたり40.3、HPVワクチン接種歴のない女子では人口10万人あたり20.4と推計された。すなわち、「HPVワクチン接種歴のない青少年においても、「多様な症状」を有する者が一定数存在した」ことが明らかになった。さらに、調査結果の頑健性を確認するため、種々の観点から追加分析を行った。追加分析の後も、「HPVワクチン接種歴のない青少年においても、『多様な症状』を有する者が一定数存在する」という結論は変わらなかった。また、追加分析の結果は、「調査設計上、HPVワクチン接種歴の有無別に、『多様な症状』の有訴率や内容（症状の種類・症状の数）を比較することが困難である」ことを改めて支持していた。

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

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

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

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

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

③診療実態調査

医師184名中149名（回収率81.0%、うち9名は同意なし）から回答があった。（平成29年11月末でデータロック）

調査した「受診者数」「通院頻度」「診療時間」「検査の実際と方針」「治療の実際と方針」「病状説明の内容」「改善度の評価指標」について、半数以上の医師が1つの選択肢に集中する項目（例：「通院頻度」）があった。一方で、回答が分散する項目（例：「治療の方針（治療についての考え方）」）も複数見られた。「多様な症状」に対する診療方針は、医師によって異なっている場合が多い実態がうかがわれた。

④HPVワクチンの有効性に関する研究

HPV ワクチン接種開始後、平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間における 20～24 歳の子宮頸がん検診受診者（平成 2 年から平成 9 年生まれ）の細胞診の結果をもとに、異常ありを「症例」、生年と市町村をマッチした者を「対照」とし、HPV ワクチン接種記録と照合して接種歴を調べ、HPV ワクチン接種と子宮頸部前癌病変との関連を検討する計画を立案し、研究協力について、自治体と交渉を行った。平成 28 年 8 月末時点で 9 市より協力の承諾を得たことで、研究の基盤が確立したため、本研究班においての実施は終了した。

D. 考察

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

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

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

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

③診療実態調査：全国疫学調査において

「HPV ワクチン接種歴のない青少年においても多様な症状を有する者の存在」は示されたものの、それらの患者に対してどのような診療が行われているのかは明らかになっておらず、国内の診療実態は示されていない現状があったが、本調査において、接種歴にかかわらず多様な症状を有する患者に対する診療方針や診療実態が示された。本調査結果については、全国の医療機関の医師等に対し、各種研修会や学会発表等によって情報提供予定であり、現場での診療に資することが期待される。

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

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

点で終了した。平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」において実施することとなっており、これまで得られたデータの分析については新たな研究班において実施している。

E. 結論

本研究班では、HPV ワクチンの安全性に関して、①全国疫学調査、②症例フォローアップ調査、③診療実態調査、有効性に関して、④HPV ワクチンの有効性に関する症例対症研究を実施した。④については、平成 28 年 9 月より、実施体制の強化及び質の向上のため、日本医療研究開発機構研究費（AMED）「HPV ワクチンの有効性と安全性の評価のため の大規模疫学研究（研究代表者：榎本隆之）」に移管した。

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

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 福島若葉, 原めぐみ, 柴田政彦, 喜多村祐里, 祖父江友孝. 【シンポジウム 2: HPV ワクチン接種後に生じた症状に関する諸問題】 青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況

に関する全国疫学調査. 第 39 回日本疼痛学会 (2017 年 6 月 16 日, 大阪)

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

3) Yuri Kitamura, Rong Liu, Masahiko Shibata, Wakaba Fukushima, Megumi Hara and Tomotaka Sobue: Follow-up survey on the adverse events following the human papillomavirus (HPV) vaccinations in Japan: the first review. 21st IEA-WCE2017, Saitama, Japan, 2017.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

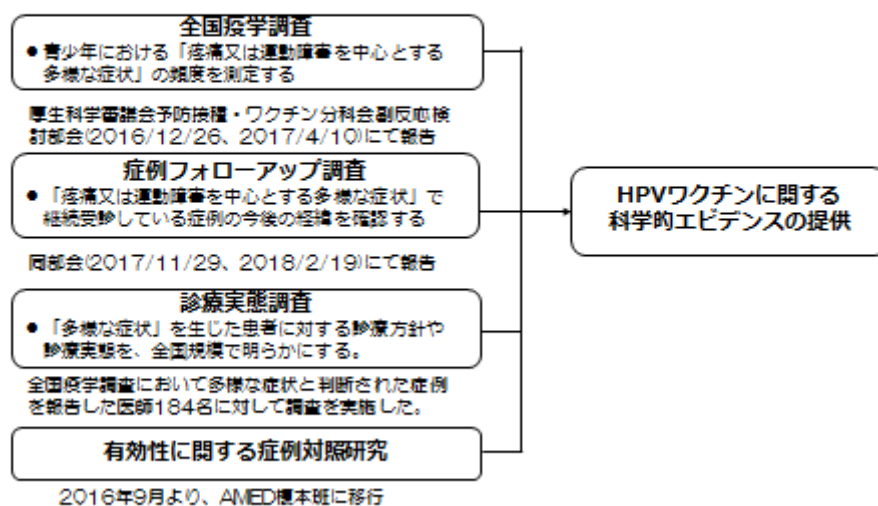
3. その他

なし



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



全国疫学調査

『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』

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究
研究代表者: 祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科教授)

全国疫学調査概要

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」について、頻度と特性を調査

(厚生労働省研究班「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」の手法を使用、一部改変)

➤ **一次調査：全国の病院を対象に、2015年7月1日～12月31日(過去6ヵ月間)における患者の受診有無について、報告依頼(患者ありの場合は性・年齢別患者数も)**

● **調査対象診療科(18,302診療科)**

- ✓ 10診療科 小児科、神経内科、ペインクリニック科、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

大学病院及び200床以上の病院の診療科→全数、200床未満の病院の診療科→半数抽出

- ✓ 特別階層: 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88診療科(2016年1月時点)→全数

● **調査対象症例基準(以下の①～④すべてを満たす)**

- ① 年齢: 12～18歳(2015年7月1日～12月31日受診時点の満年齢)
- ② 以下の症状が少なくとも1つ以上ある
(疼痛および感覚(光・音・におい)の障害、運動障害、自律神経症状、認知機能の障害)
- ③ ②の症状が、3ヵ月以上 持続している
- ④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある

➤ **二次調査：多様な症状の臨床疫学像について報告依頼**

- 一次調査で「患者あり」と回答した診療科(508診療科)に、個人票送付
- 臨床疫学特性の情報収集(含: HPVワクチン接種歴)

一次調査と
二次調査をあわせて

多様な症状があり、ワクチン接種歴のない患者数を推計

全国疫学調査 調査スケジュール

日時	内容
2016年 1月22日～ 2月22日 (送付件数が多い ため、順次発送)	一次調査 依頼状送付 あわせて、厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本病院会、 全日本病院協会に研究協力依頼(事務連絡)発出
3月7日～ 4月6日	一次調査 再依頼(督促) ・ 特別階層の未回答診療科 厚生労働省から都道府県経由で督促 厚生労働省から問い合わせ ・ その他の未回答診療科 再依頼発送 日本病院会、全日本病院協会経由で督促 学会経由で督促(4月1日時点で回答率が40%未満であった診療科のみ)
6月24日	一次調査 再々依頼(再督促) (5月25日時点で回答率が50%未満であった診療科のみ)
7月27日～ 7月29日	二次調査 依頼状送付
9月7日	二次調査 再依頼(督促)
11月21日	一次調査・二次調査 : 新規回答受付終了
11月30日	二次調査 : 記入漏れ等への回答受付終了

全国疫学調査 一次調査ハガキ

記載年月日 2016年____月____日

貴施設名:

貴診療科名:

ご回答医師名: _____

基準【別紙】を満たす患者の受診 (1. なし 2. あり)

男子 () 例	女子 () 例
うち、12歳 () 例	うち、12歳 () 例
13歳 () 例	13歳 () 例
14歳 () 例	14歳 () 例
15歳 () 例	15歳 () 例
16歳 () 例	16歳 () 例
17歳 () 例	17歳 () 例
18歳 () 例	18歳 () 例

記入上の注意事項

- 年齢は、過去6ヵ月間(2015年7月～12月)の受診時の年齢で
ご回答ください。
- 該当する患者がない場合も「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご協力下さい
ますようお願い申し上げます。

2016年2月29日(月)までにご返送いただければ幸いです。

全国疫学調査 二次調査票

青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査
二次調査個人票

厚生労働省「子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究」班

貴施設名： 診療科目名：
記入者氏名： 記入日：2016年 月 日

調査対象番号 別紙対照表参照	- 貴科の診療録の情報(既往情報)に基づき、可能な範囲で記入下さい。 - 情報がない項目は「不明」と記入して下さい。 - 記入もれ項目などについて、後日、お問い合わせさせていただく場合があります。
性別 1. 男 2. 女 イニシャル (姓) (名)	生年月日 西暦 年 月 日 現在 () 歳 現在の居住地 都・道・府・県
今回の症状を発生する前の、既往歴	1. なし 2. あり → 3. 不明 病名: 診断時 () 歳
今回の症状の、発症発症日・年齢 (複数ある場合は、最も早い症状について記入)	西暦 年 月 または () 歳・不明 発症時の主訴 ()・不明
今回の症状による、貴科初診日	西暦 年 月 日 他院からの紹介 (1. なし 2. あり (科))
貴科最終受診日 および その時点における、症状の全体的な転帰 (※貴科初診日と比較して)	最終受診日: 西暦 年 月 日 症状の転帰 (1. 消失 2. 軽減 3. 不変 4. 増悪)

これまで、 子宮頸がん (HPV)ワクチン 接種歴	1. なし	1 回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・ 不明
	2. あり →	2 回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・ 不明
		3 回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・ 不明
	3. 不明	3 回目	接種日 (西暦 年 月 日) ・ 不明

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

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

裏面にもお答え下さい

● 各症状の有無(続き)

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

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

これらの症状は、3ヵ月以上** (1. 続いている 2. 続いていた) ** 複数の症状が併発して出現していた場合、
「全体として3ヵ月以上続いていた」とご判断ください。

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

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

貴科で把握できている傷病名(※1)	
1. (主病名)	6.
2.	7.
3.	8.
4.	9.
5.	10.

※1 今回の症状に関連するしないにかかわらず、把握できているものを記入ください。検査目的とした病名(いわゆるセブ病名)は記入不要です。
※2 可能であれば、当時の主治医の見解をおたずねいただきご記入ください。

本調査へのご協力、誠にありがとうございました。

調査対象診療科数／抽出数／回収数

○ 全国の調査対象診療科25,413診療科から抽出した18,302診療科*に一次調査票を送付し、11,037診療科(60.3%)から回答を得た。

○ 一次調査において「患者あり」と回答した診療科508診療科に二次調査票を送付し、うち324診療科(63.8%)から回答を得た。

	診療科数	抽出率／回収率
調査対象診療科※	25,413科	—
一次調査抽出診療科	18,302科	72.0%
一次調査回収診療科	11,037科	60.3%
二次調査対象診療科	508科	—
二次調査回収診療科	324科	63.8%

* 調査対象診療科

- ✓ 10診療科 小児科、神経内科、ペインクリニック科、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
大学病院及び200床以上の病院の診療科→全数、200床未満の病院の診療科→半数抽出
- ✓ 特別階層: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88診療科(2016年1月時点)→全数

全国疫学調査結果 ①

一次調査 報告患者数

表1-1. 【一次調査】対象数, 抽出数(抽出率), 回収数(回収率), 報告患者数

診療科	機関数			報告患者数		
	対象数	抽出数(抽出率)	回収数(回収率)	男女計	男子	女子
小児科	2,596	1,895 (73.0%)	1,294 (68.3%)	689	243	446
神経内科	1,989	1,529 (76.9%)	896 (58.6%)	223	59	164
ペインクリニック科	319	291 (91.2%)	230 (79.0%)	91	18	73
産婦人科	1,861	1,486 (79.8%)	1,037 (69.8%)	16	0	16
整形外科	4,780	3,186 (66.7%)	1,949 (61.2%)	164	77	87
内科 (消化器疾患担当)	7,463	4,891 (65.5%)	2,716 (55.5%)	100	40	60
内科 (リウマチ性疾患担当)	1,081	774 (71.6%)	469 (60.6%)	44	11	33
総合診療科	326	293 (89.9%)	168 (57.3%)	17	5	12
脳神経外科	2,353	1,803 (76.6%)	1,072 (59.5%)	101	53	48
精神科・心療内科	2,557	2,066 (80.8%)	1,121 (54.3%)	916	364	552
特別階層	88	88 (100.0%)	85 (96.6%)	194	33	161
計	25,413	18,302 (72.0%)	11,037 (60.3%)	2,555	903	1,652

抽出率＝抽出数/対象数, 回収率＝回収数/抽出数. 病床規模別の数値は, 別表1-1参照.

表1-2.【一次調査】年齢別報告患者数

年齢	男子 (%)	女子 (%)	男女計 (%)
12歳	99 (11.0)	128 (7.7)	227 (8.9)
13歳	150 (16.6)	170 (10.3)	320 (12.5)
14歳	163 (18.1)	231 (14.0)	394 (15.4)
15歳	150 (16.6)	264 (16.0)	414 (16.2)
16歳	126 (14.0)	311 (18.8)	437 (17.1)
17歳	115 (12.7)	315 (19.1)	430 (16.8)
18歳	100 (11.1)	233 (14.1)	333 (13.0)
計	903 (100.0)	1,652 (100.0)	2,555 (100.0)

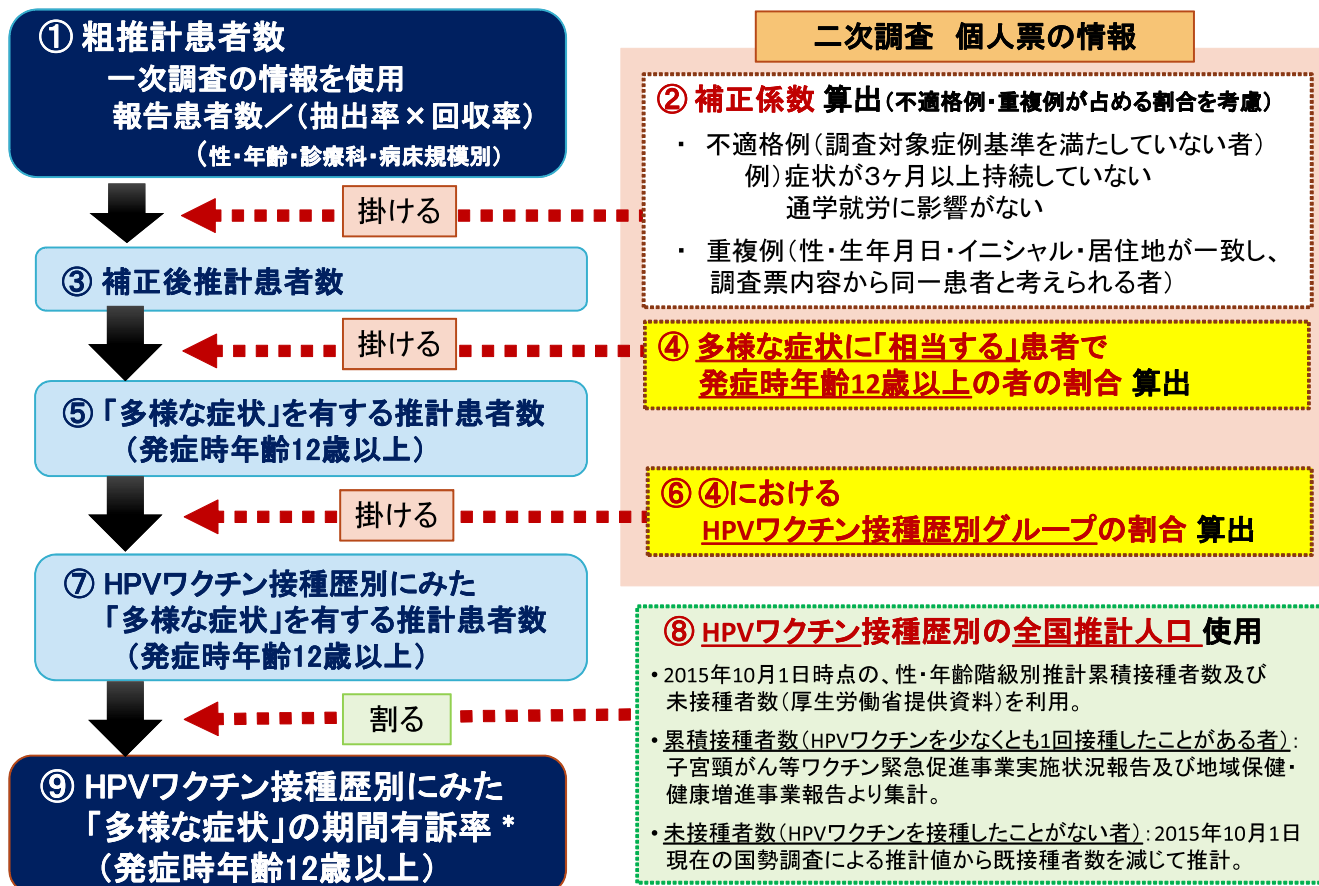
診療科別の数値は, 別表1-2参照.

表1-3.【一次調査】報告患者数別にみた回収数

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

病床規模別の数値は, 別表1-3参照. * 最大の報告患者数は136人.

推計患者数 算出フロー（すべて性・年齢階級別に計算）



* 期間:2015年7月~12月

解析計画書は、データ解析開始前(2016.11.10)に完成

全国疫学調査結果 ②

患者数推計

表2-1. 報告患者数、粗推計患者数、補正係数、補正後推計患者数

	報告患者数	粗推計患者数*	補正係数	補正後推計患者数	
				全体	発症時年齢 12歳以上に限定
男子					
12歳	99	228	0.69	157	58
13歳	150	345	0.63	217	169
14歳	163	375	0.62	233	191
15歳	150	345	0.58	200	180
16歳	126	290	0.56	162	139
17歳	115	265	0.40	106	89
18歳	100	230	0.46	106	89
12-18歳	903	2,079	0.57	1,185	901
女子					
12歳	128	295	0.59	174	45
13歳	170	391	0.60	235	141
14歳	231	532	0.68	362	279
15歳	264	608	0.56	340	292
16歳	311	716	0.59	422	376
17歳	315	725	0.58	421	375
18歳	233	536	0.51	273	235
12-18歳	1,652	3,804	0.59	2,244	1,728

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

推計患者数 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(1)

二次調査個人票レイアウト

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

※1 今回の症状に関係する・しないにかかわらず、把握できているものをご記入ください。

検査だけを目的とした病名(いわゆるレセプト病名)は記入不要です。

※2 可能であれば、当時の主治医のご見解をおたずねいただきご記入ください。

「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(2)：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	—		別表1	相当する
説明できる	「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されているもの 例) 自己免疫脳症(HPVワクチン接種による)、 HPVワクチン関連神経免疫異常症候群、等		別表2	相当する
	「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	別表3	相当しない
		HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患* 例) 全身性エリテマトーデス、 関節リウマチ、てんかん 等	別表4	相当しない
	—		別表5	不明
不明	—		別表5	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。

【別表1】 主治医が「説明できない」と回答した者※(82名)の傷病名

※男女・発症時年齢12歳以上

主治医が「主病名」として回答した傷病名	人数
起立性調節障害、起立性調整障害、起立性低血圧	12
頭痛	8
末梢性神経障害性疼痛、神経障害性疼痛	6
てんかん	3
適応障害、不登校	3
不安障害	3
気管支喘息	3
線維筋痛症	2
低血圧	2
身体表現性障害	2
その他 注意欠陥性多動性障害、全身性エリテマトーデス、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、うつ病、ミオクローヌス、右上肢振戦、右陳旧性足関節外側靱帯損傷、右膝内障疑い、右母指痛、過敏性腸炎、記憶力障害、胸腰椎側弯、筋膜性疼痛症候群、筋力低下、経口摂取困難、頸椎捻挫、月経困難症、原因不明の四肢病、交通外傷(骨折なし)、腰部脊柱管狭窄症、左下肢神経障害性痛、左上肢神経障害性痛、左仙骨横突起骨折、左橈骨神経麻痺、遷延性咳嗽、虫垂炎、低音部の聴力障害疑い、統合失調症、頭部外傷、特発性側弯症術後、難治性疼痛、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群、両膝関節症、自己免疫脳症(HPVワクチンによる)、予防接種副反応の疑い、なし	38
合計	82 15

【別表2】 主治医が「説明できる」と回答し、「最も説明できる」傷病名が、「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されている者※（31名）の傷病名

※男女・発症時年齢12歳以上

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

【別表3】 主治医が「説明できる」と回答し、「最も説明できる」傷病名がHPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは区別しがたい者※（435名）の傷病名

※男女・発症時年齢12歳以上

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

【別表4】 主治医が「説明できる」と回答し、「最も説明できる」傷病名が
ワクチン接種後に生じた多様な症状と明らかに区別できる者※(21名)の傷病名

※男女・発症時年齢12歳以上

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

【別表5】 主治医が「不明」と回答した者※(25名)の傷病名

※男女・発症時年齢12歳以上

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

表2-2a. 補正後推計患者数(発症時年齢12歳以上に限定)とその内訳(男子)

	補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上に限定	補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取り扱い①			補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取り扱い②		
		補正後推計患者数 (2015年7月～12月における 期間有訴率*[人口10万人あたり])			補正後推計患者数 (2015年7月～12月における 期間有訴率*[人口10万人あたり])		
		多様な 症状に 相当しない	多様な 症状に 相当する	不明	多様な 症状に 相当しない	多様な 症状に 相当する	不明
男子							
12歳	58	46 (8.3)	8 (1.4)	4 (0.7)	0 (0.0)	54 (9.7)	4 (0.7)
13歳	169	152 (27.2)	17 (3.0)	0 (0.0)	17 (3.0)	152 (27.2)	0 (0.0)
14歳	191	178 (30.1)	4 (0.7)	8 (1.4)	8 (1.4)	174 (29.4)	8 (1.4)
15歳	180	160 (26.2)	9 (1.5)	9 (1.5)	0 (0.0)	171 (28.0)	9 (1.5)
16歳	139	122 (20.5)	11 (1.8)	6 (1.0)	6 (1.0)	128 (21.5)	6 (1.0)
17歳	89	77 (12.6)	12 (2.0)	0 (0.0)	9 (1.5)	80 (13.1)	0 (0.0)
18歳	89	67 (11.5)	17 (2.9)	5 (0.9)	0 (0.0)	84 (14.4)	5 (0.9)
12-18歳	901	793 (19.3)	81 (2.0)	36 (0.9)	45 (1.1)	829 (20.2)	36 (0.9)

* 分母は、2015年10月1日現在の推計人口
(国勢調査による)

二次調査の報告症例には、「接種歴不明」との回答もあり
しかし、実質は「HPVワクチン接種歴なし」の推計患者数・有訴率と考えられる

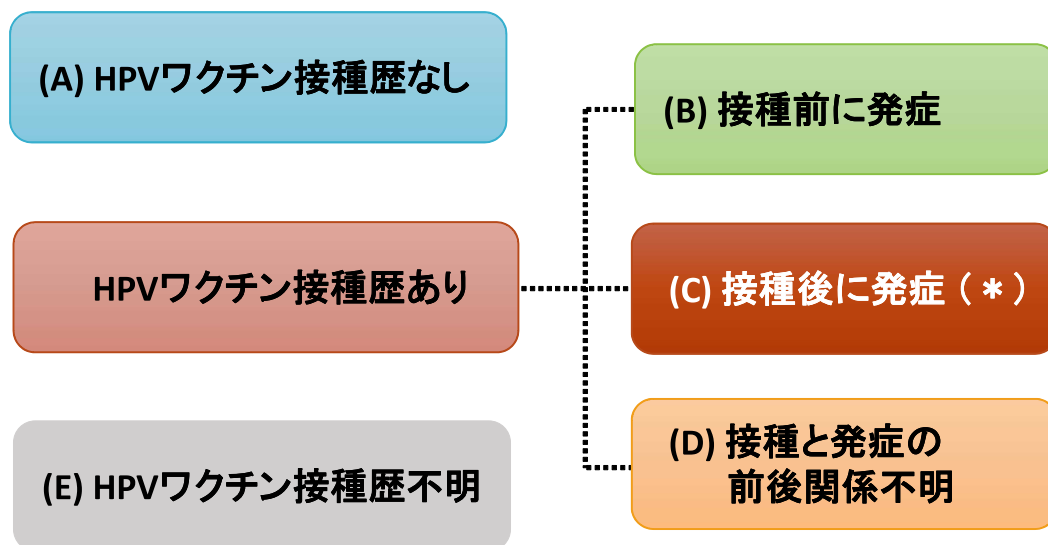
表2-2b. 補正後推計患者数(発症時年齢12歳以上に限定)とその内訳(女子)

	補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上に限定	補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取り扱い①			補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取り扱い②		
		補正後推計患者数 (2015年7月～12月における 期間有訴率 [人口10万人あたり])			補正後推計患者数 (2015年7月～12月における 期間有訴率 [人口10万人あたり])		
		多様な 症状に 相当しない	多様な 症状に 相当する	不明	多様な 症状に 相当しない	多様な 症状に 相当する	不明
女子							
12歳	45	34 (6.3)	11 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (8.3)	0 (0.0)
13歳	141	128 (23.2)	13 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	141 (25.6)	0 (0.0)
14歳	279	232 (41.1)	39 (6.9)	8 (1.4)	3 (0.5)	268 (47.5)	8 (1.4)
15歳	292	231 (40.4)	44 (7.7)	18 (3.1)	15 (2.6)	260 (45.4)	18 (3.1)
16歳	376	214 (37.3)	147 (25.6)	15 (2.6)	11 (1.9)	350 (61.0)	15 (2.6)
17歳	375	229 (39.7)	120 (20.8)	26 (4.5)	15 (2.6)	334 (57.9)	26 (4.5)
18歳	235	157 (27.9)	63 (11.2)	14 (2.5)	14 (2.5)	207 (36.7)	14 (2.5)
12-18歳	1,728	1,227 (31.1)	415 (10.5)	86 (2.2)	52 (1.3)	1,590 (40.3)	86 (2.2)

* 分母は、2015年10月1日現在の推計人口
(国勢調査による)

さらに「HPVワクチン接種歴別」に推定

HPVワクチン接種歴別にみたグループ分類

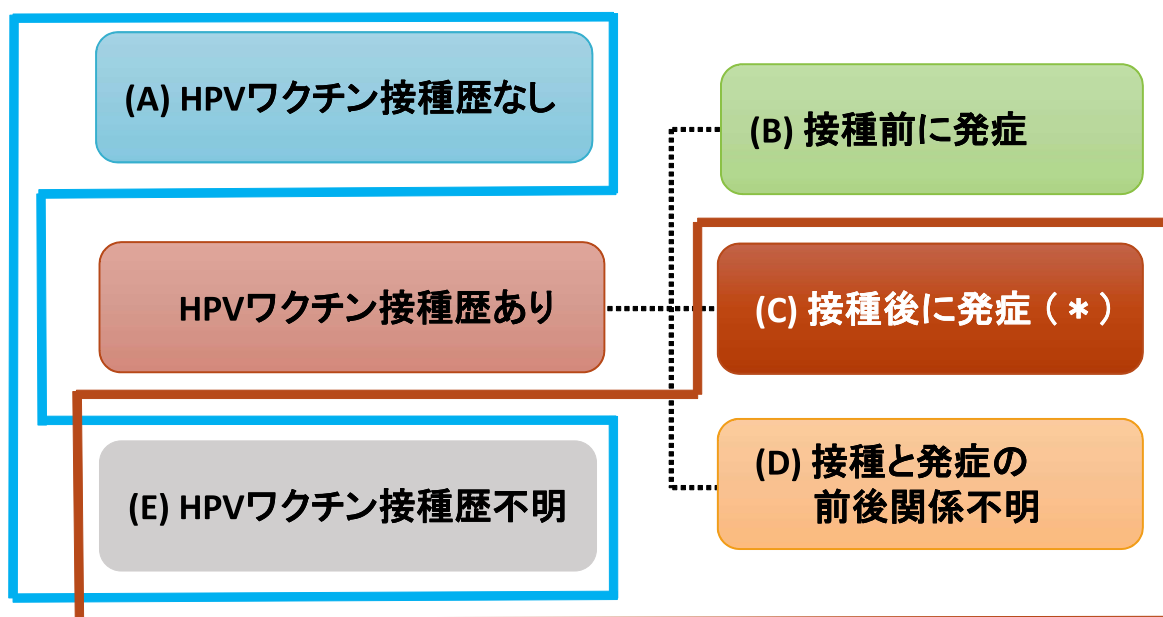


(*)以下の者も含む.

- 接種月と発症月が同じ者
- 接種と発症の前後関係が不明であっても、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されているもの
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

HPVワクチン接種歴別にみたグループ分類

(「接種歴不明」「接種と発症の前後関係不明」も考慮)



(*)以下の者も含む.

- 接種月と発症月が同じ者
- 接種と発症の前後関係が不明であっても、主治医が「症状を最も説明できる」と指定した傷病名が「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されているもの
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

女子, 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」を呈する
推計患者数 及び 期間有訴率(2015年7月～12月)

取り扱い①				取り扱い②		
多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]		多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]
(A) 接種歴なし						
12歳	7	538,560	1.3	30	538,560	5.6
13歳	13	547,674	2.4	94	547,674	17.2
14歳	18	529,181	3.4	126	529,181	23.8
15歳	9	326,595	2.8	109	326,595	33.4
16歳	4	148,324	2.7	32	148,324	21.6
17歳	0	142,375	0	30	142,375	21.1
18歳	9	105,868	8.5	35	105,868	33.1
12～18歳	66	2,338,577	2.8	477	2,338,577	20.4
(A) 接種歴なし + (E) 接種歴不明						
12歳	11	538,560	2.0	45	538,560	8.4
13歳	13	547,674	2.4	141	547,674	25.7
14歳	25	529,181	4.7	244	529,181	46.1
15歳	22	326,595	6.7	216	326,595	66.1
16歳	14	148,324	9.4	155	148,324	104.5
17歳	8	142,375	5.6	160	142,375	112.4
18歳	18	105,868	17.0	95	105,868	89.7
12～18歳	120	2,338,577	5.1	1,081	2,338,577	46.2

* 2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数。(厚生労働省提供資料を利用。詳細は別紙参考資料参照)

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」を呈する
推計患者数 及び 期間有訴率(2015年7月～12月)

取り扱い①				取り扱い②		
多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]		多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]
(C) 接種後に発症						
12歳	0	540	0	0	540	0.0
13歳	0	4,026	0	0	4,026	0.0
14歳	14	34,619	40.4	21	34,619	60.7
15歳	22	245,805	9.0	31	245,805	12.6
16歳	126	425,476	29.6	168	425,476	39.5
17歳	107	434,325	24.6	150	434,325	34.5
18歳	43	457,532	9.4	114	457,532	24.9
12～18歳	291	1,602,323	18.2	445	1,602,323	27.8
(C) 接種後に発症 + (D) 接種と発症の前後関係不明 + (E) 接種歴不明						
12歳	4	540	740.7	15	540	2777.8
13歳	0	4,026	0.0	47	4,026	1167.4
14歳	21	34,619	60.7	142	34,619	410.2
15歳	35	245,805	14.2	146	245,805	59.4
16歳	140	425,476	32.9	316	425,476	74.3
17歳	120	434,325	27.6	303	434,325	69.8
18歳	52	457,532	11.4	174	457,532	38
12～18歳	353	1,602,323	22.0	1,113	1,602,323	69.5

* 2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数。(厚生労働省提供資料を利用。詳細は別紙参考資料参照)

HPVワクチン接種有無別に「多様な症状」の有訴率を比較する際に
考慮すべきバイアス

調査ステップ	主体	内容	接種歴あり 有訴率	接種歴なし 有訴率	備考
1 ワクチン 接種	接種意思 決定	対象者	症状がある人は接種しない。		接種率が 高くなるほど バイアス大
2 症状発現	医療機関 受診	対象者	接種歴のある者は医療機 関を受診しやすい。		
3 一次調査	調査対象 病院選択	調査者	診療所を対象外としたた め、診療所受診者が把握 されない。		
4 一次調査	回答率	回答者	接種歴のない有症状者の みが受診する医療機関が 回答ハガキを返送しない。		
5 二次調査	回答率	回答者	接種歴のない有症状者の みが受診する医療機関が 調査票を返送しない。		

HPVワクチン接種有無別に「多様な症状」の有訴率を比較する際に
考慮すべきバイアス

調査ステップ	主体	内容	接種歴あり 有訴率	接種歴なし 有訴率	備考
6 症状発現	発現 時期	調査者	接種後長期間経過後に発症 した者も「接種歴あり」に分類 される。		
7 一次調査	質問票 回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	接種歴のある者のみの調査 と誤解して、接種歴のない有 症状者を報告症例数に含め ない。		
8 一次調査	質問票 回答	回答者	接種歴のある者を診療してい るにも関わらず、調査内容 (対象年齢、対象症状等)に 賛同できないという理由で、 報告しない医療機関が存在 する。		複数医療機関 受診者も多く 存在すると考 えられるため、 他機関での報 告で補てんさ れている可能 性あり
9 二次調査	質問票 回答	主治医 (カルテ 記載時) 回答者 (カルテ 閲覧時)	接種歴のある者が受診した 際、その症状を、医学的に 「説明できない」と判断しやす い。 もしくは、HPVワクチン接種と 関連づけられた病名で「説明 できる」と判断しやすい。		取り扱い① (主治医回答 に基づく)の有 訴率推定結果 に影響大

HPVワクチン接種有無別に「多様な症状」の有訴率を比較する際に
考慮すべきバイアス

調査ステップ		主体	内容	接種歴あり 有訴率	接種歴なし 有訴率
10	二次調査	質問票 回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	カルテに記載された情報をもと に回答する調査であるため、カ ルテに、明確に「接種歴あり」と 記載されていない場合、「接種 歴不明」と回答しやすい。 (「接種歴なし」と明確に記載さ れていない限り「接種歴なし」と 書くことを躊躇しやすい)	 
11	二次調査	質問票 回答	回答者 (カルテ 閲覧時)	カルテに記載された情報をもと に回答する調査であるため、 「接種歴のある者」で接種時期 が明確に記載されていない場 合、接種後発症と想定されたと しても「接種時期不明」と回答し やすい。	 

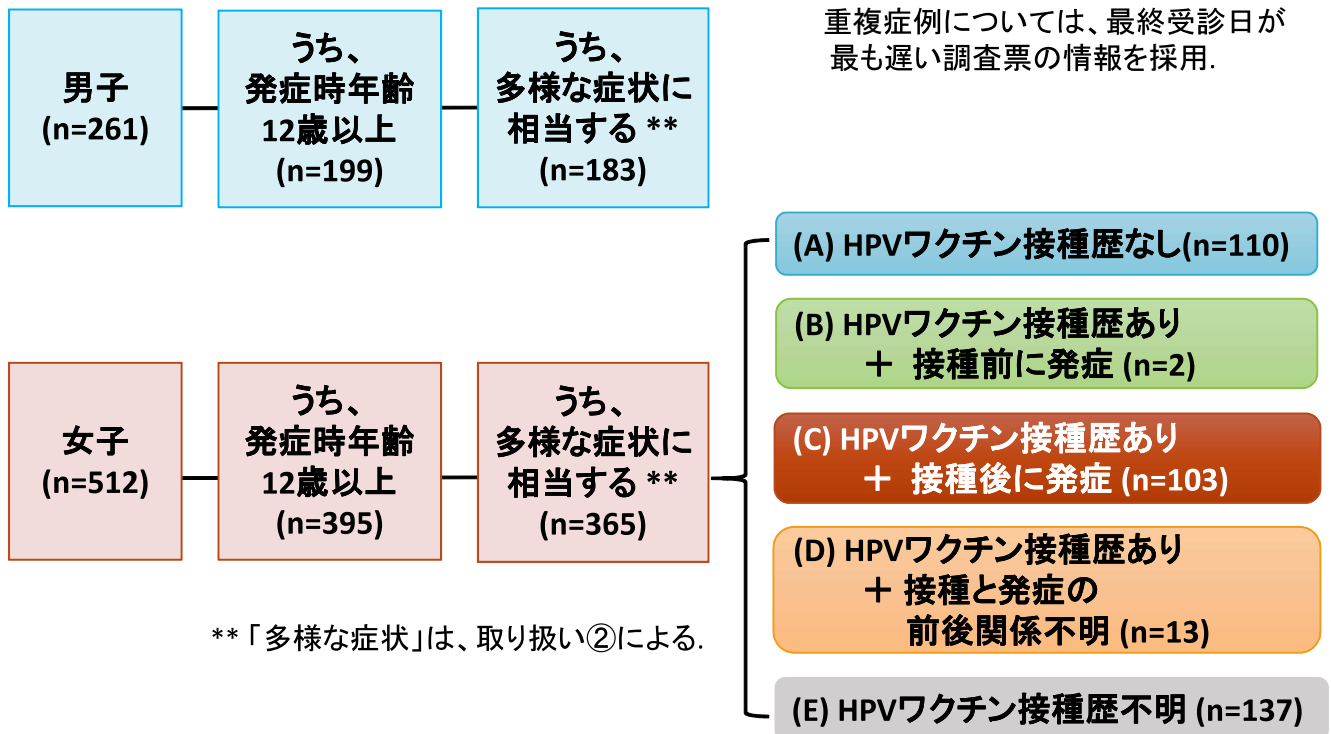
全国疫学調査結果 ③

二次調査報告症例の特性

二次調査報告症例*の概要 (N=773)

* 性別・生年月日が不明の者は除外。
(不適格率・重複率の算出もできないため)

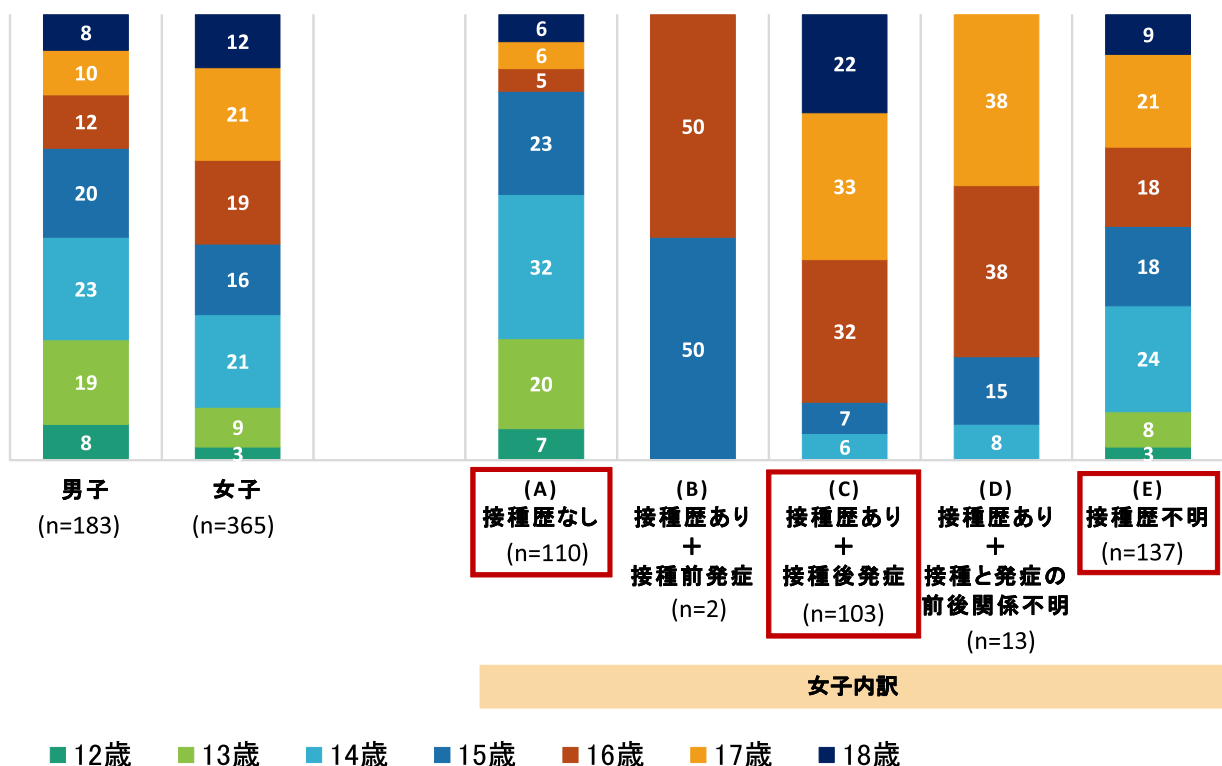
重複症例については、最終受診日が
最も遅い調査票の情報を採用。



二次調査報告症例（「多様な症状」を有する者・発症時年齢12歳以上） 年齢*の分布

(100%)

* 生年月日から2015年10月1日現在の年齢を計算。当該年齢が12歳未満あるいは18歳を超える場合は、
2015年7月1日あるいは2015年12月31日時点の年齢から合理的な数値を採用。

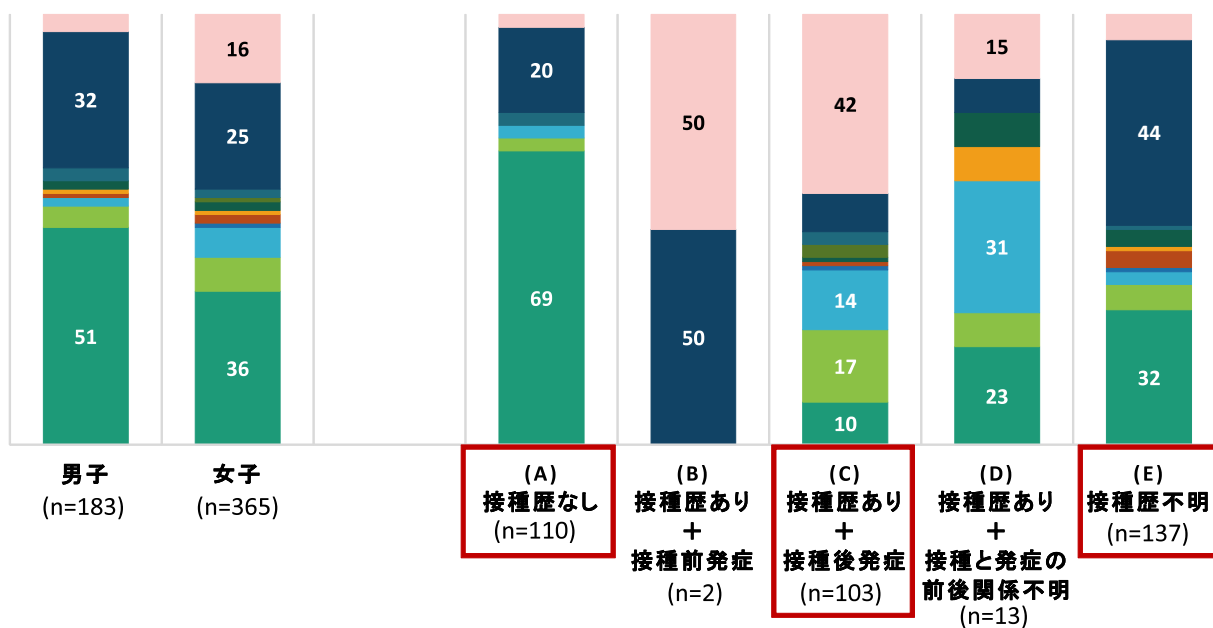


二次調査報告症例（「多様な症状」を有する者・発症時年齢12歳以上）

診療科の分布

(100%)

(グラフ中の数値は、割合が10%以上のもののみ表示)



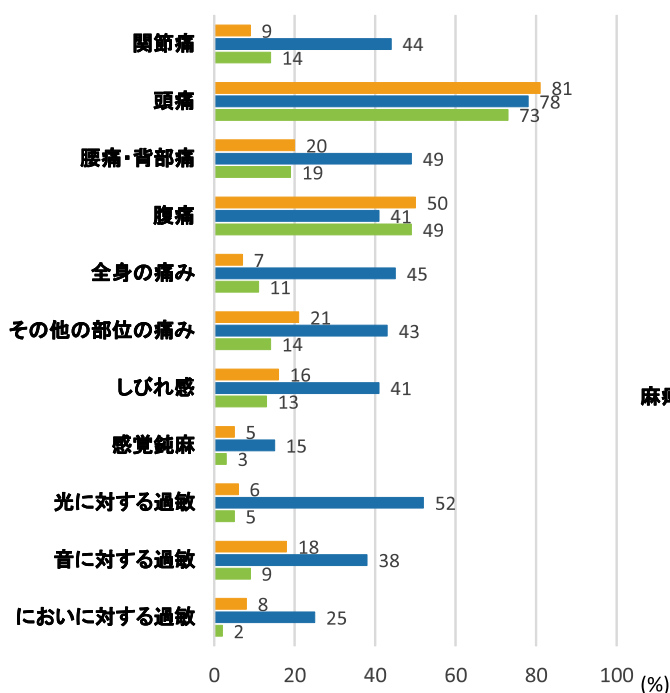
女子内訳

- 小児科
- 整形外科
- 脳神経外科
- 神経内科
- 内科(消化器疾患)
- 精神科・心療内科
- ペインクリニック
- 内科(リウマチ性疾患)
- 産婦人科
- 総合診療科
- 特別階層

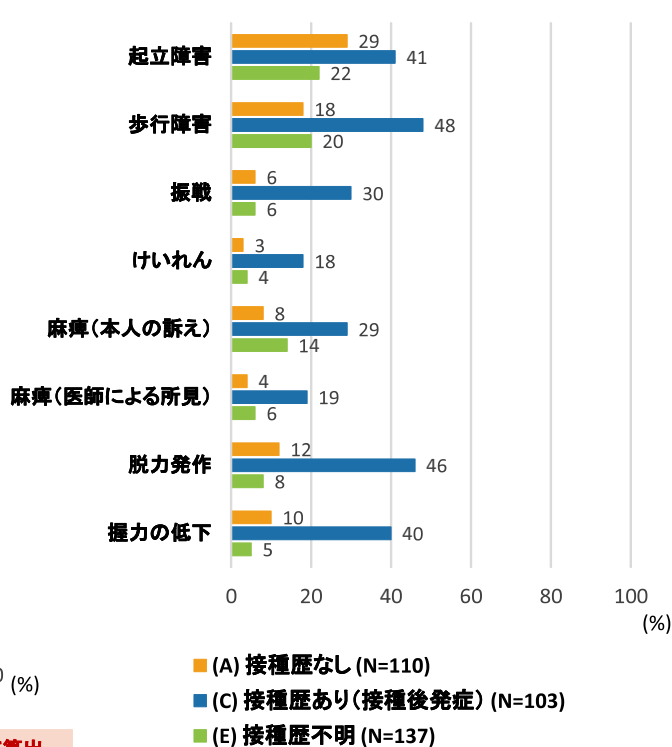
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）

個別症状の割合 (1)

疼痛および感覚(光・音・におい)の障害



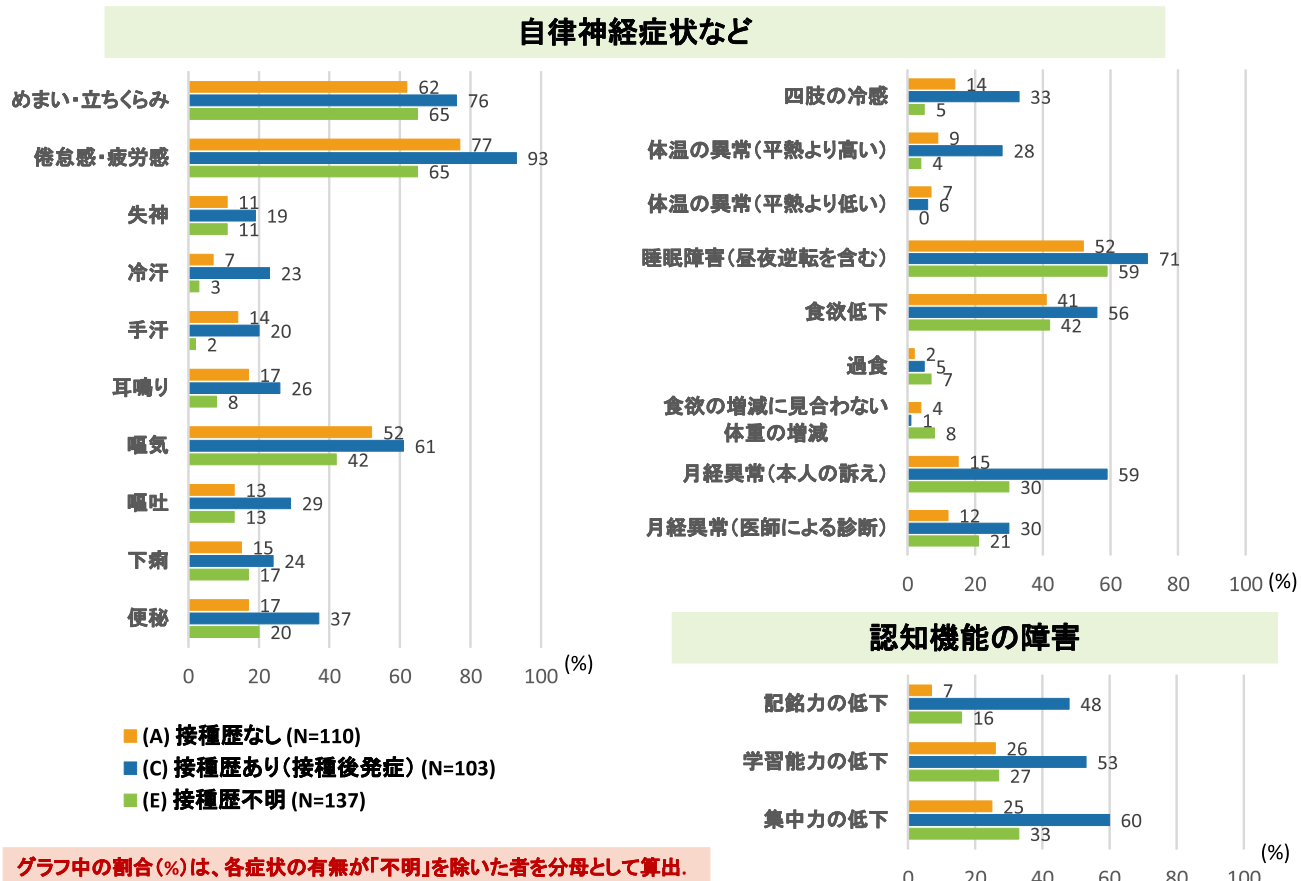
運動障害



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。

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)

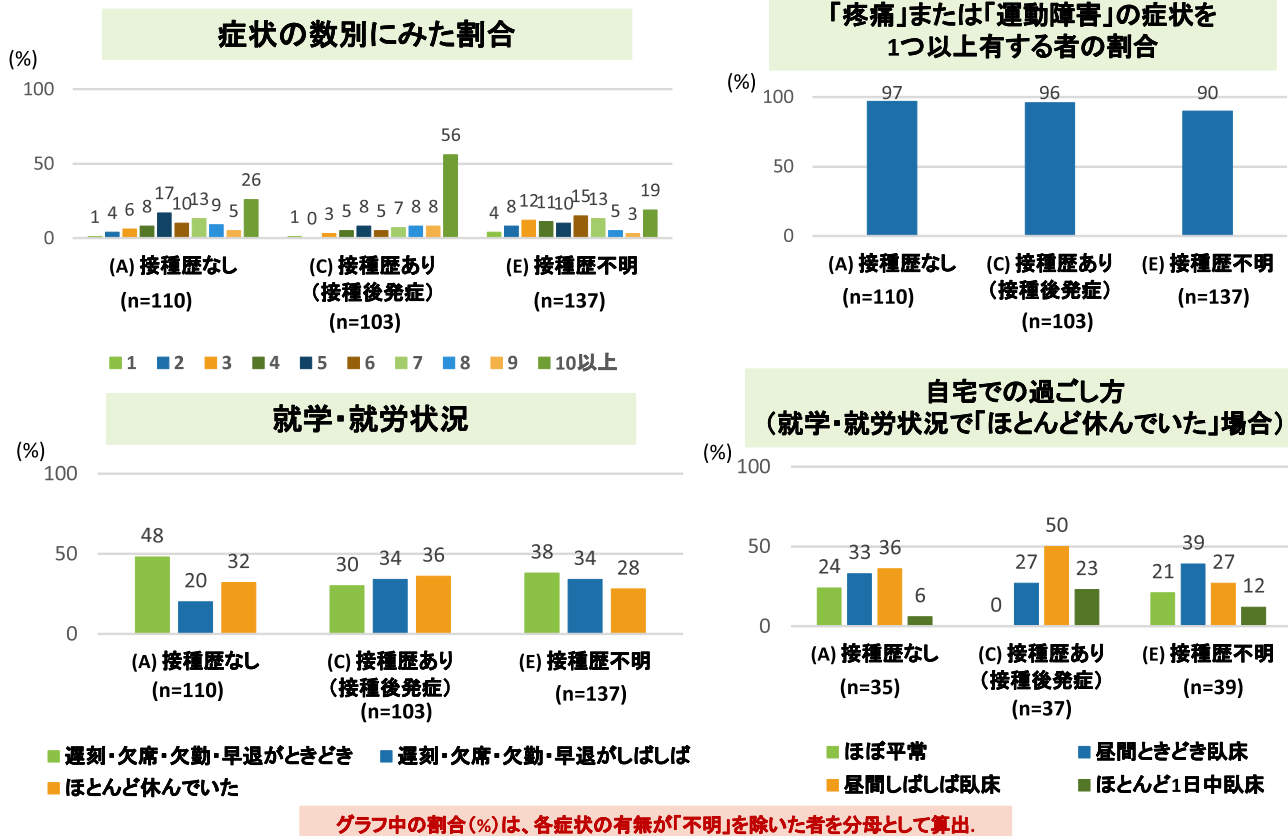


HPVワクチン接種有無別に「多様な症状」の有訴者の特性を比較する際に考慮すべきバイアス

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

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



疫学調査（祖父江班） 調査結果について（まとめ①）

- ① HPVワクチン接種後に生じたとされる症状と同様の「多様な症状」を呈する者は、12～18歳の女子全体では人口10万人あたり40.3人と推計される。
(主治医が症状を「説明できない」としたものに限り10万人あたり10.5人)
12～18歳の男子全体では人口10万人あたり20.2人と推計される。
(主治医が症状を「説明できない」としたものに限り10万人あたり2.0人)
- ② HPVワクチンの接種歴がなく、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」を呈する12歳～18歳の女子は、接種歴のない人口10万人あたり20.4人（接種歴不明の者も全て「接種歴なし」と扱った場合46.2人）と推計される。
(主治医が症状を「説明できない」としたものに限り各々2.8人、5.1人)
- ③ 女子で、「接種歴あり」と「接種歴なし」における「多様な症状」の頻度は、母集団の年齢構成が異なることに加え、多数のバイアスが存在するため比較できない。

疫学調査(祖父江班) 調査結果について (まとめ②)

- ④ 「多様な症状」を具体的な症状別にみると、接種歴にかかわらずみられる症状と、「接種歴あり」で割合が高い症状があったが、頻度と同様、多数のバイアスが存在するため、比較できない。

しかし、全ての症状は「接種歴あり」と「接種歴なし」両群に存在し、一方の群だけに特異的な症状は存在しなかった。

- ⑤ 「接種歴あり」と「接種歴なし」の有する症状の数の違いについては、母集団の年齢構成が異なることに加え、以下のバイアスが存在するため比較できない。

- ・「接種歴あり」の者では、ワクチン接種に関連するとして報告されている症状をより訴えやすい
- ・医師が「接種歴あり」の者を診察する場合、ワクチン接種に関連するとして報告されている症状についてより詳細に問診しようとする

疫学調査(祖父江班) 結論

- ① 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」を呈する者が、一定数存在した。
- ② 本調査によって、HPVワクチン接種と接種後に生じた症状との因果関係は言及できない。

平成27年10月1日時点での年齢階級別推計累積接種者数

参考

HPVワクチンについて、平成27年10月1日時点（注）での年齢階級別の累積接種者数を推計したもの。
（累積接種者数：HPVワクチンを少なくとも1回接種したことがある者の人数。）
・平成22年11月から平成24年3月末までの「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」の際の接種者数については、「ワクチン接種緊急促進基金管理運営要領」に基づく事業実施状況の報告から集計
・平成25年4月1日以降の定期接種化されてからの接種者数は、「地域保健・健康増進事業報告」から集計。

具体的な集計方法

【平成22～24年度】

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」実施状況報告（※）より集計。（小6～高2の1回目の接種者を計上）
※ 各年度の各学年ごとの接種者数の報告となっていることから、年齢別の接種者数を以下のとおり推計。
・平成22年度：事業開始が11月であり各自治体が順次開始したため年度末の年齢（小6＝12歳）として集計。
・平成23・24年度：各学年の人数の半分を各年齢に配分（例えば、小6＝11歳と12歳に1／2ずつ）して集計。

【平成25、26年度】

地域保健・健康増進事業報告より集計。（11歳～16歳の1回目の接種者を計上）

【平成27年度】

・地域保健・健康増進事業報告による報告の公表が平成29年3月予定であり数値が存在しない。
・そのため、平成27年10月1日の年齢ごとの人口に、平成26年度の年齢ごとの接種率を乗じ、1年間の接種者数を推計。
・さらに、1年間の接種者数に、6／12を乗じて10月1日時点での接種者数を推計。

※ 基準人口は、平成27年10月1日現在の国勢調査速報の人数を利用。（日本人男子、日本人女子）
※ 未接種者数は、基準人口から既接種者数を減じて算出。

（注）祖父江班全国疫学調査が平成27.7～12月に対象診療科を受診した12～18歳の男女としており、その中間時点である平成27年10月1日時点の接種者数を推計しているもの。

HPVワクチン接種者・未接種者数の推計

別紙

生まれ 年度	2,010 H22		2,011 H23		2,012 H24		2,013 H25		2,014 H26		2,015 H27		累積 接種者数 (女子)	未接種者数 (男子)	未接種者数 (女子)	国勢調査による 基準人口 (男子)	国勢調査による 基準人口 (女子)	接種率 (女子)
H5	17歳	0	18歳		19歳		20歳		21歳		22歳		0	606,800	566,800	606,800	566,800	0.0%
H6	16歳	178,852	17歳	71,307	18歳		19歳		20歳		21歳		250,159	612,900	342,242	612,900	592,400	42.2%
H7	15歳	64,387	16歳	252,362	17歳	2,928	18歳		19歳		20歳		319,677	628,200	269,624	628,200	589,300	54.2%
H8	14歳	70,362	15歳	356,690	16歳	22,539	17歳		18歳		19歳		449,590	571,100	104,910	571,100	554,500	81.1%
H9	13歳	60,149	14歳	348,607	15歳	45,916	16歳	2,861	17歳		18歳		457,532	583,100	105,868	583,100	563,400	81.2%
H10	12歳	4,364	13歳	363,190	14歳	61,855	15歳	4,780	16歳	136	17歳		434,325	609,000	142,375	609,000	576,700	75.3%
H11	11歳	0	12歳	193,635	13歳	222,814	14歳	8,518	15歳	443	16歳	67	425,476	595,300	148,324	595,300	573,800	74.2%
H12			11歳	3,418	12歳	190,636	13歳	50,552	14歳	979	15歳	220	245,805	610,100	326,595	610,100	572,400	42.9%
H13					11歳	3,373	12歳	29,440	13歳	1,324	14歳	482	34,619	592,000	529,181	592,000	563,800	6.1%
H14							11歳	2,505	12歳	879	13歳	642	4,026	558,000	547,674	558,000	551,700	0.7%
H15									11歳	118	12歳	422	540	556,400	538,560	556,400	539,100	0.1%
H16											11歳	55	55	553,700	509,145	553,700	509,200	0.0%

全国疫学調査

『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』

— 追加分析結果 —

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究
研究代表者: 祖父江友孝 (大阪大学大学院医学系研究科教授)

全国疫学調査概要

前回資料

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」について、頻度と特性を調査

(厚生労働省研究班「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」の手法を使用、一部改変)

➤ 一次調査：全国の病院を対象に、2015年7月1日～12月31日(過去6ヵ月間)における患者の受診有無について、報告依頼(患者ありの場合は性・年齢別患者数も)

● 調査対象診療科(18,302診療科)

- ✓ 10診療科 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

大学病院及び200床以上の病院の診療科→全数、200床未満の病院の診療科→半数抽出

- ✓ 特別階層: 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88診療科(2016年1月時点)→全数

● 調査対象症例基準(以下の①～④すべてを満たす)

- ① 年齢: 12～18歳(2015年7月1日～12月31日受診時点の満年齢)
- ② 以下の症状が少なくとも1つ以上ある
(疼痛および感覚(光・音・におい)の障害、運動障害、自律神経症状、認知機能の障害)
- ③ ②の症状が、3ヵ月以上 持続している
- ④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある

➤ 二次調査：多様な症状の臨床疫学像について報告依頼

- 一次調査で「患者あり」と回答した診療科(508診療科)に、個人票送付
- 臨床疫学特性の情報収集(含: HPVワクチン接種歴)

一次調査と
二次調査をあわせて

多様な症状があり、ワクチン接種歴のない患者数を推計

記載年月日 2016年 月 日

貴施設名：

貴診療科名：

ご回答医師名：

基準【別紙】を満たす患者の受診（1. なし 2. あり）

男子（ ）例	女子（ ）例
うち、12歳（ ）例	うち、12歳（ ）例
13歳（ ）例	13歳（ ）例
14歳（ ）例	14歳（ ）例
15歳（ ）例	15歳（ ）例
16歳（ ）例	16歳（ ）例
17歳（ ）例	17歳（ ）例
18歳（ ）例	18歳（ ）例

記入上の注意事項

- 年齢は、過去6ヵ月間（2015年7月～12月）の受診時の年齢でご回答ください。
- 該当する患者がない場合も「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
- 後日、各症例について二次調査を行います。あわせてご協力下さいようお願い申し上げます。

2016年2月29日(月)までにご返送いただければ幸いです。

全国疫学調査 二次調査票

前回資料

青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査
二次調査個人票

厚生労働省「子宮頸がんワクチンの有効性及び安全性の評価に関する疫学研究」班

貴施設名：

診療科名：

記入者氏名：

記入日：2016年 月 日

調査対象者番号 別紙対必表参照	- 貴科の診療録の情報（既往情報）に基づき、可能な範囲で記入下さい。 - 情報が不明の場合は、「不明」に○をつけるか、「不明」とご記入ください。 - 記入もれ項目などについて、後日、お問い合わせさせていただく場合があります。
性別 1. 男 2. 女 イニシャル (姓) (名)	生年月日 西暦 年 月 日 現在 () 歳 現在の居住地 都・道・府・県
今回の症状を発生する前の、既往歴	1. なし 2. あり → 3. 不明 病名: 診断時 () 歳
今回の症状の、推定発症日・年齢 (複数ある場合は、最も早い症状について記入)	西暦 年 月 または () 歳・不明 発症時の主訴 () 不明
今回の症状による、貴科初診日	西暦 年 月 日 他院からの紹介 (1. なし 2. あり () 科)
貴科最終受診日 および その時点における、症状の全体的な転帰 (※貴科初診日と比較して)	最終受診日: 西暦 年 月 日 症状の転帰 (1. 消失 2. 軽減 3. 不変 4. 増悪)

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

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

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

裏面にもお答え下さい

● 各症状の有無（続き）

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

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

これらの症状は、3ヵ月以上 (1. 続いている 2. 続いていた)

** 複数の症状が別々になって出現していた場合、
「全体として3ヵ月以上続いていた」と判断ください。

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

1. ほぼ平常に就学・就労していた	2. できる → 「最も説明できると思われる痛みの部位」を、上記の番号でご記入ください ()
3. 遅刻・欠席・欠勤・早退がしばしばあった (目安：就学・就労すべき日数のうち、半分以上)	
4. ほとんど休んでいた	
5. 不明	

貴科で把握できている痛みの部位 (※1)	6.
1. (主病名)	7.
2.	8.
3.	9.
4.	10.

上記の痛みの部位で、
2015年7月～12月に
認められた症状を
おおよそ説明できますか
1. できない
2. できる → 「最も説明できると思われる痛みの部位」を、上記の番号でご記入ください ()
3. 不明 → 【理由】1. 当時の主治医が不在 (※2) 2. その他 ()

※1 全国の症状を調査する上では、明確でないものもご記入ください。検査結果が目的以外の病名(いわゆるセブ病名)は記入不要です。
※2 可能であれば、当時の主治医のご見解をおたずねいただきご記入ください。

本調査へのご協力、誠にありがとうございました。

「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(2)：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	—		別表1	相当する
説明できる	「HPVワクチン接種による」又は「HPVワクチン接種後」と明示されているもの 例) 自己免疫脳症(HPVワクチン接種による)、 HPVワクチン関連神経免疫異常症候群、等		別表2	相当する
	「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	別表3	相当しない
		HPVワクチン接種後に生じた多様な症状とは明らかに区別できる疾患* 例) 全身性エリテマトーデス、 関節リウマチ、てんかん 等	別表4	相当しない
不明	—		別表5	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。

平成28年12月26日 副反応検討部会における追加分析指示事項

1 二次調査報告症例の特性

- 1) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 2) 症状の持続期間
- 3) 報告診療科

2 症状の層別分析

- 1) 年齢層別
- 2) 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 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

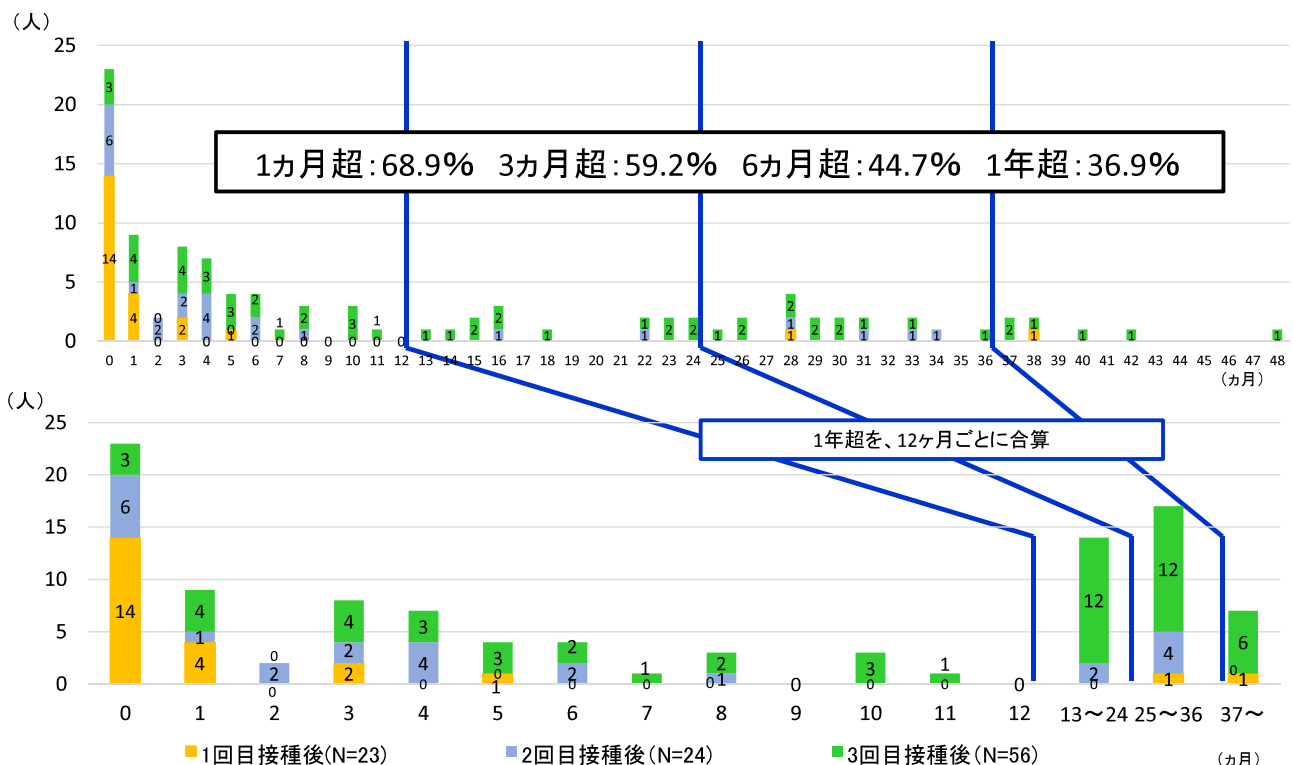
- 1) 「E群: 接種歴不明」の接種率
- 2) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 3) 症状の数

1 二次調査報告症例の特性

- 1) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 2) 症状の持続期間
- 3) 報告診療科

発症直前の接種から発症までの期間 (直近の接種回数別)

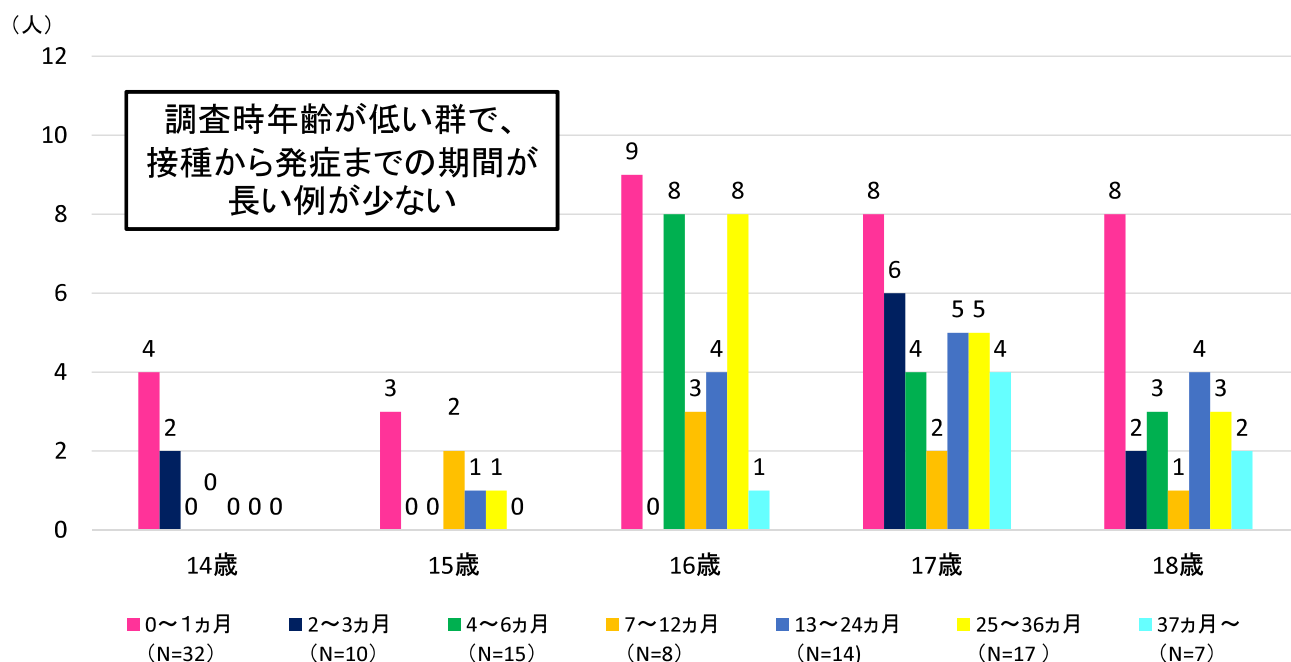
HPVワクチン接種後に発症し「多様な症状」を有する女子、発症時年齢12歳以上



発症直前の接種回数別に集計。接種同月に発症した場合は当該回接種後発症と扱った。
 接種年の情報は、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、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。

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



2015年10月1日現在の年齢別に集計。

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。

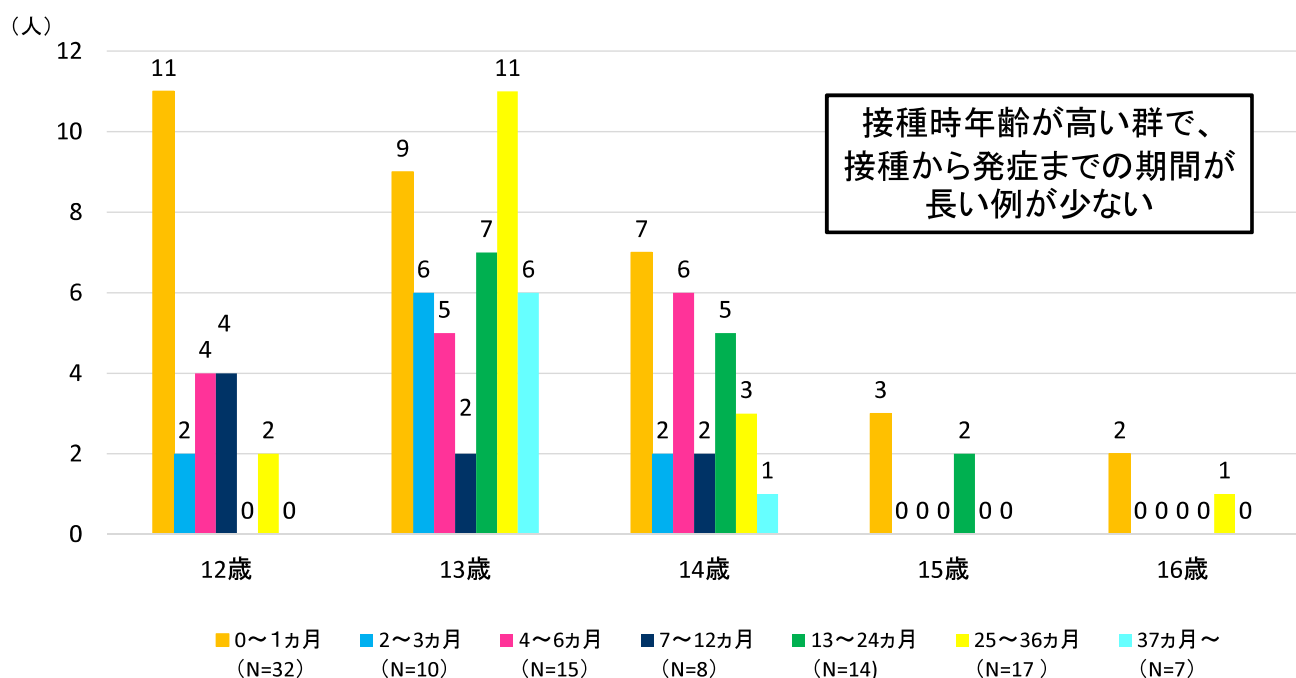
接種年の情報はあがるが、接種月が不明の者については、「12月に接種」(*)と扱った。(*)当該年の中で最も遅く接種したと仮定。

発症年齢と発症年の情報はあがるが、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。

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。

接種年の情報はあがるが、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がるが、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。

【小括】 1 二次調査報告症例の特性

1) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)

全体として

- 1ヵ月超:68.9%、3ヵ月超:59.2%、6ヵ月超:44.7%、1年超:36.9%

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。
- しかし、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。
- 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。
- しかし、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。

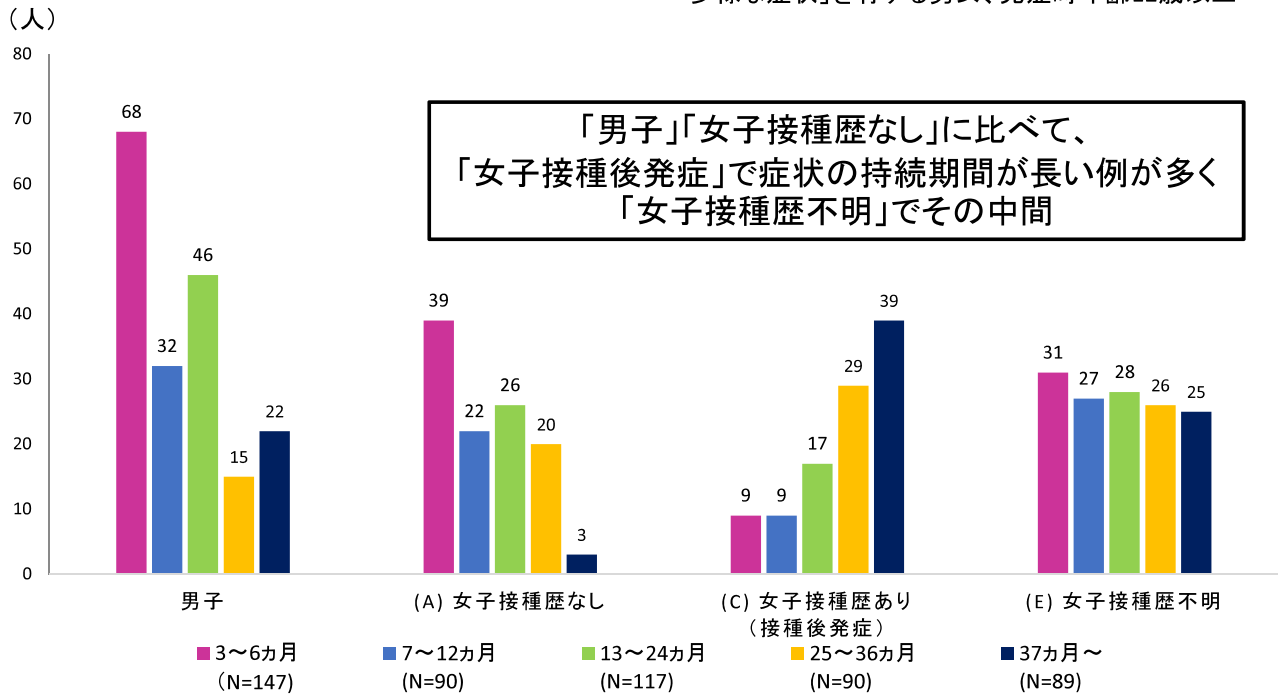
平成28年12月26日 副反応検討部会における追加分析指示事項

1 二次調査報告症例の特性

- 1) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 2) 症状の持続期間
- 3) 報告診療科

症状の持続期間

「多様な症状」を有する男女、発症時年齢12歳以上



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。

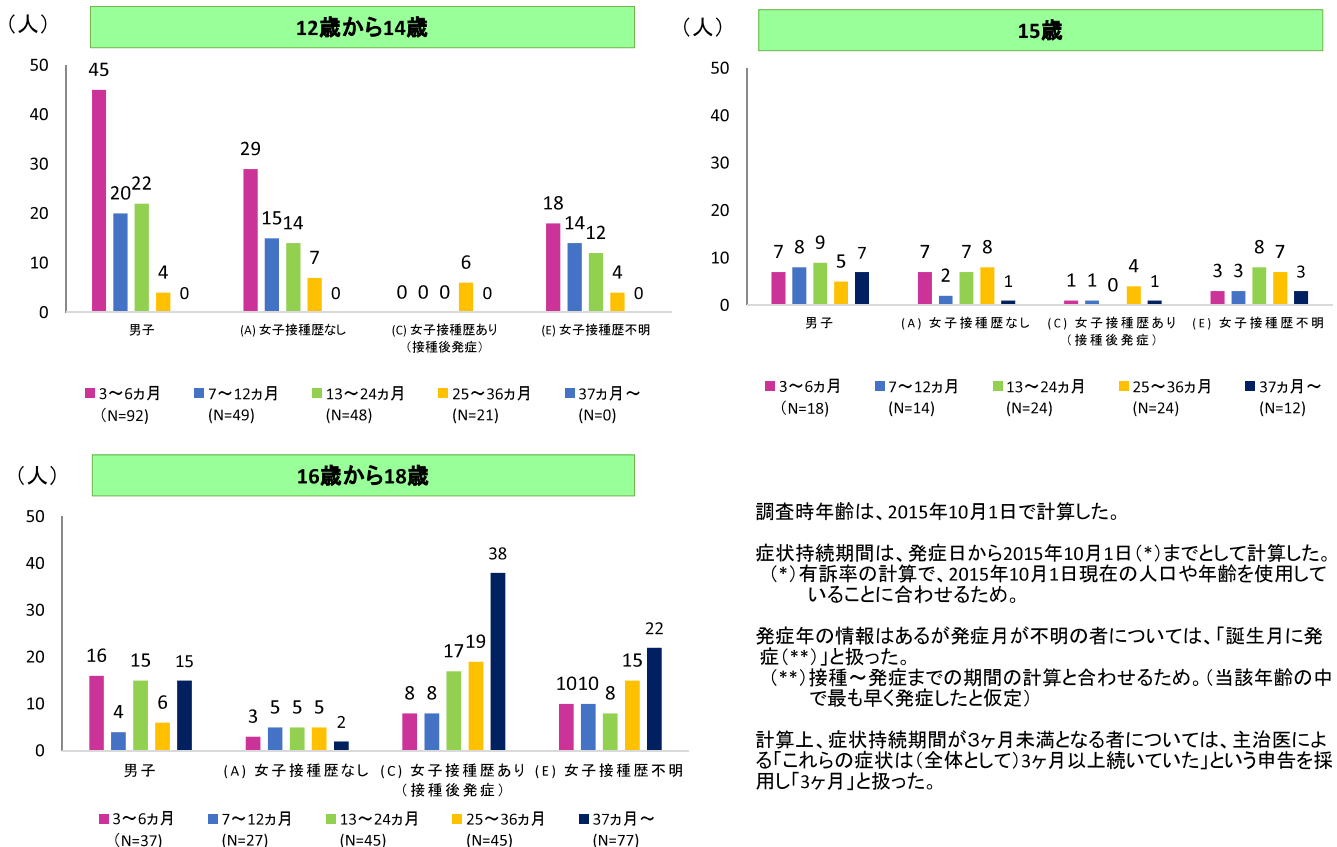
発症年の情報はありますが発症月が不明の者については、「誕生月に発症(**)」と扱った。

(**)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。

症状の持続期間(調査時年齢別)

「多様な症状」を有する男女、発症時年齢12歳以上



【小括】 1 二次調査報告症例の特性

2) 症状の持続期間

調査時年齢別にみると（「症状の持続期間（調査時年齢別）」スライド）

- ・ 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。

しかし、以下のような調査設計上の限界がある。

- ① 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。）
- ② 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。

【小括】 1 二次調査報告症例の特性

2) 症状の持続期間

全体として（「症状の持続期間」スライド）

- ・ 「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。
- ・ この現象の主な要因は、「男子」「女子接種歴なし」「女子接種後発症」の年齢分布が違ふことにある。
（「症状の持続期間（調査時年齢別）」スライドより、
「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、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 二次調査報告症例の特性

- 1) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 2) 症状の持続期間
- 3) 報告診療科

全国疫学調査 調査対象診療科 詳細

1) 10診療科

①小児科、②神経内科、③ペインクリニック、④産婦人科、⑤整形外科、
⑥内科(消化器疾患担当)、⑦内科(リウマチ性疾患担当)、⑧総合診療科、⑨脳神経外科、
⑩精神科・心療内科

✓ **選定根拠:**

「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を生じた患者が受診すると考えられるため

- ・ 大学病院及び200床以上の病院の診療科 → 全数
- ・ 200床未満の病院の診療科 → 半数を抽出

2) 特別階層

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*(2016年1月時点)

* 厚生労働省が、HPVワクチン接種後に生じた多様な症状を診療する医療機関として、
2014年11月に各都道府県ごとに設置した医療機関。

✓ **選定根拠:**

「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」を生じた患者が、特に集中して受診すると
考えられるため

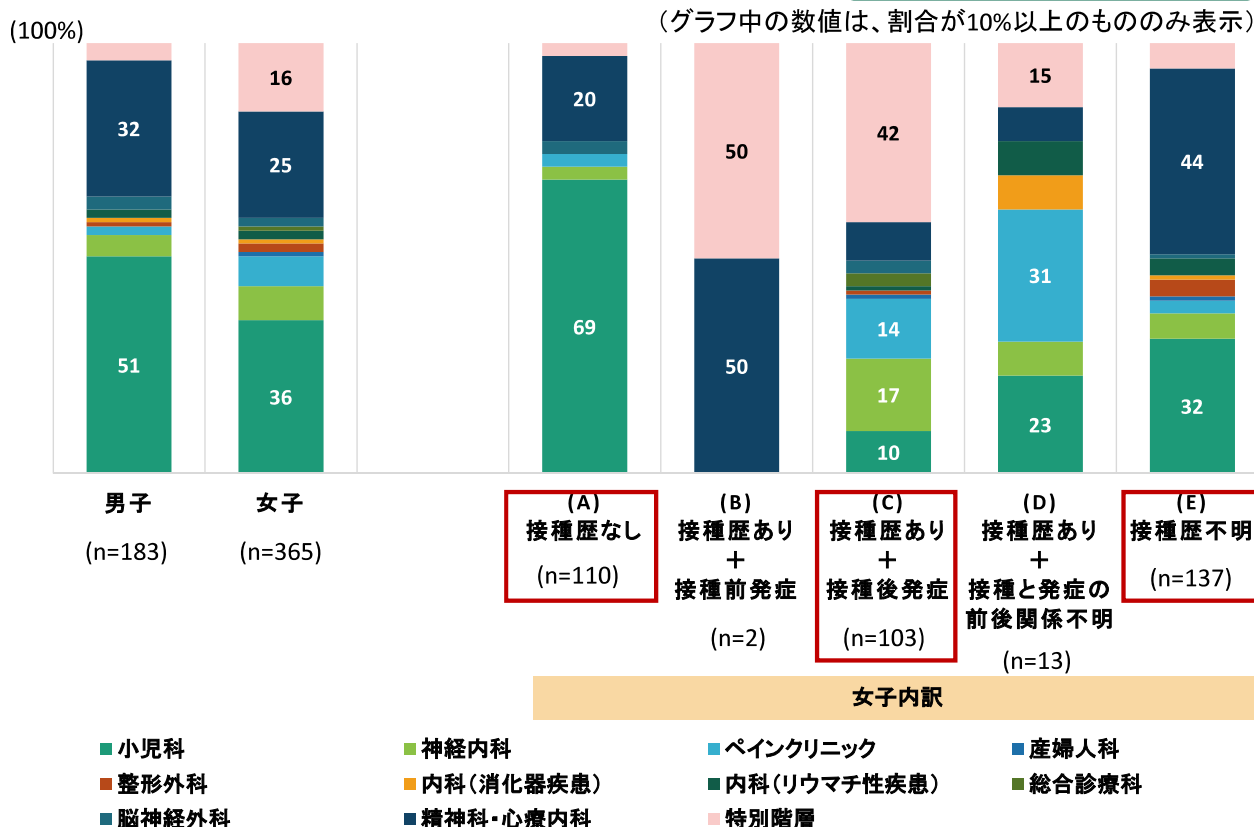
- ・ 病床規模にかかわらず、全数
- ・ 厚生労働省研究班「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」
の手法にあわせ、「診療科」単位で報告依頼 → 83施設の88診療科(※)

(※)2016年1月時点で厚生労働省ホームページ上に公表されていた、「問合せ窓口診療科」

二次調査報告症例（「多様な症状」を有する者・発症時年齢12歳以上）

診療科の分布

前回資料

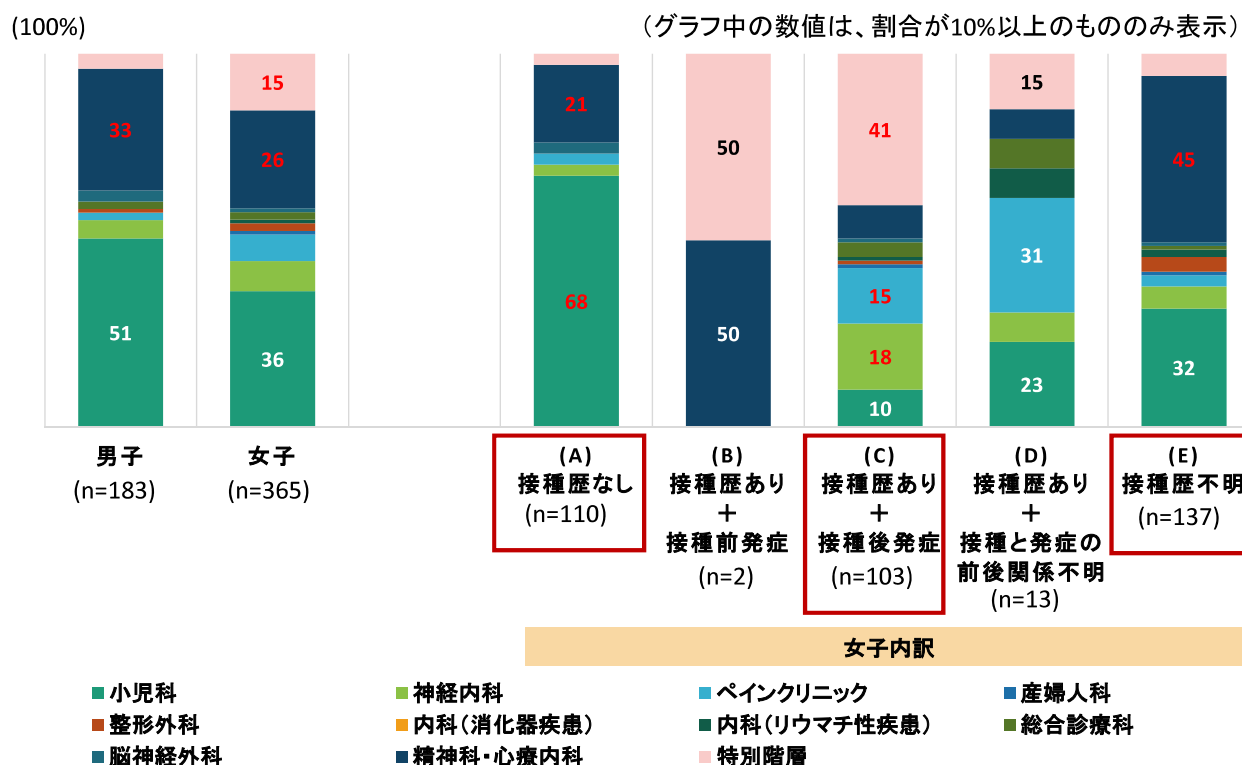


二次調査報告症例（「多様な症状」を有する者・発症時年齢12歳以上）

診療科の分布

修正後

(二次調査票に記入された診療科の情報を細かく見直し、再集計)



1-3)-① 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

1-3)-② 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

1-3)-③ 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.

【小括】 1 二次調査報告症例の特性

3) 報告診療科

下記の診療科で、患者報告数が多い施設があった。

男子	小児科(19人)、精神科・心療内科(13人)
女子、接種歴なし	小児科(13人)
女子、接種後発症	特別階層(26人*)
女子、接種歴不明	小児科(11人)、精神科・心療内科(13人)

括弧内の人数は、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。

* 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

2 症状の層別分析

1) 年齢層別

2) 接種から発症までの期間別(女子接種者のみ)

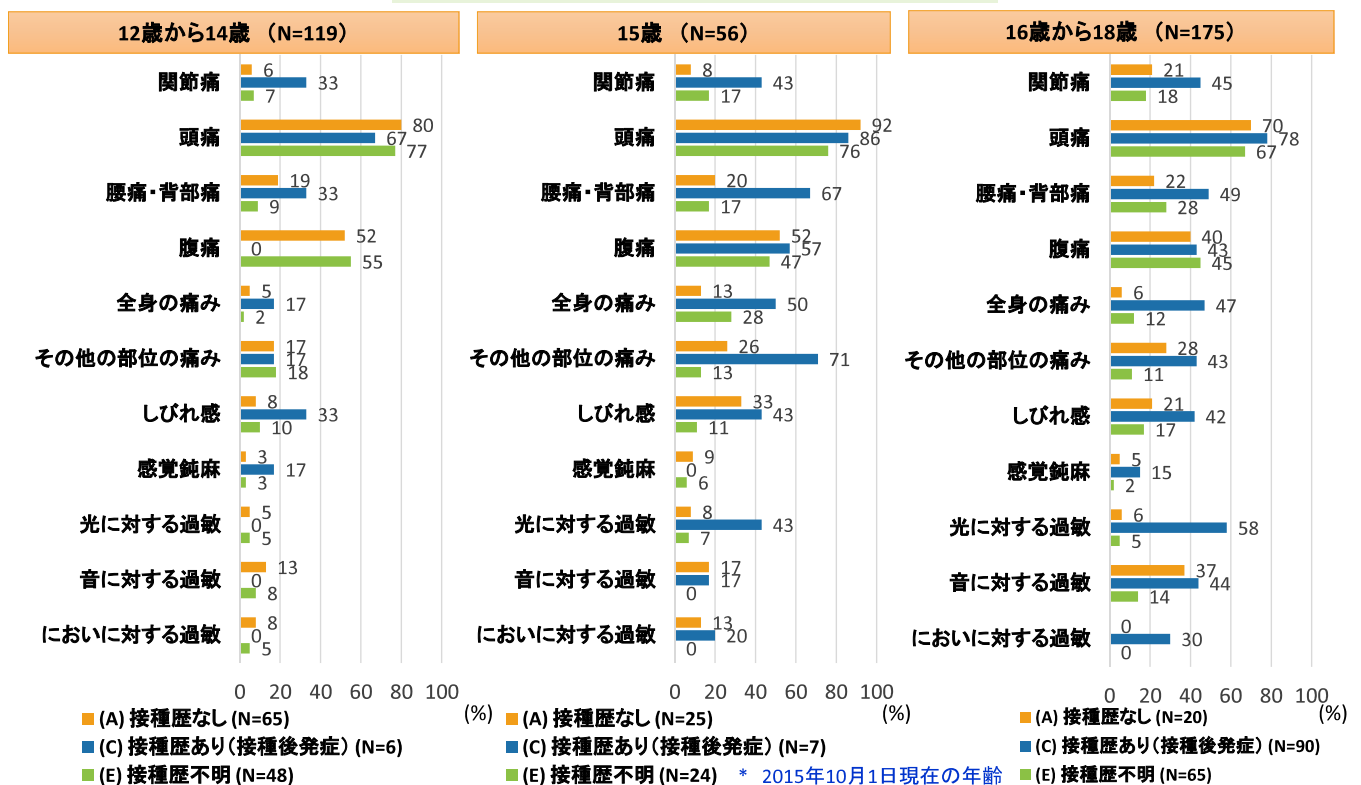
3) 症状の持続期間別

4) 報告診療科別

5) 症状に関する主治医の判断・診断名別

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)

疼痛および感覚(光・音・におい)の障害

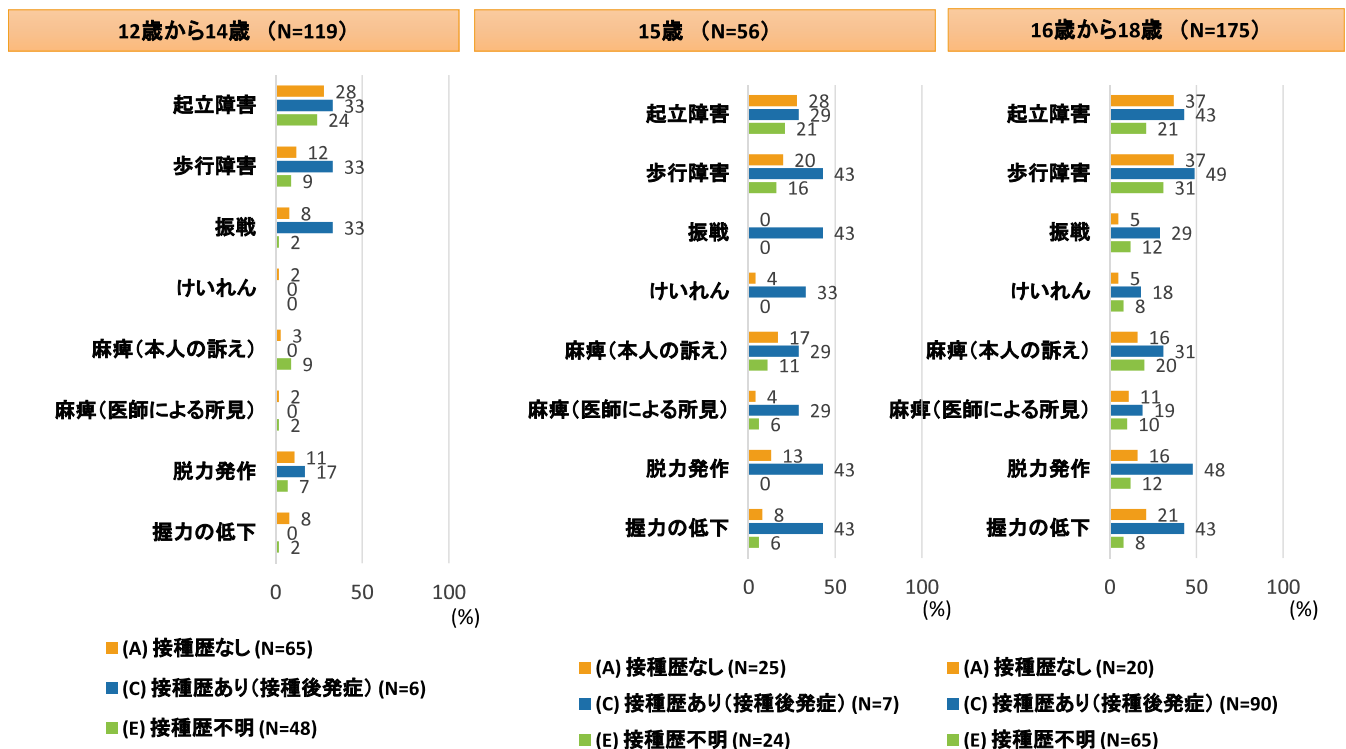


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

運動障害



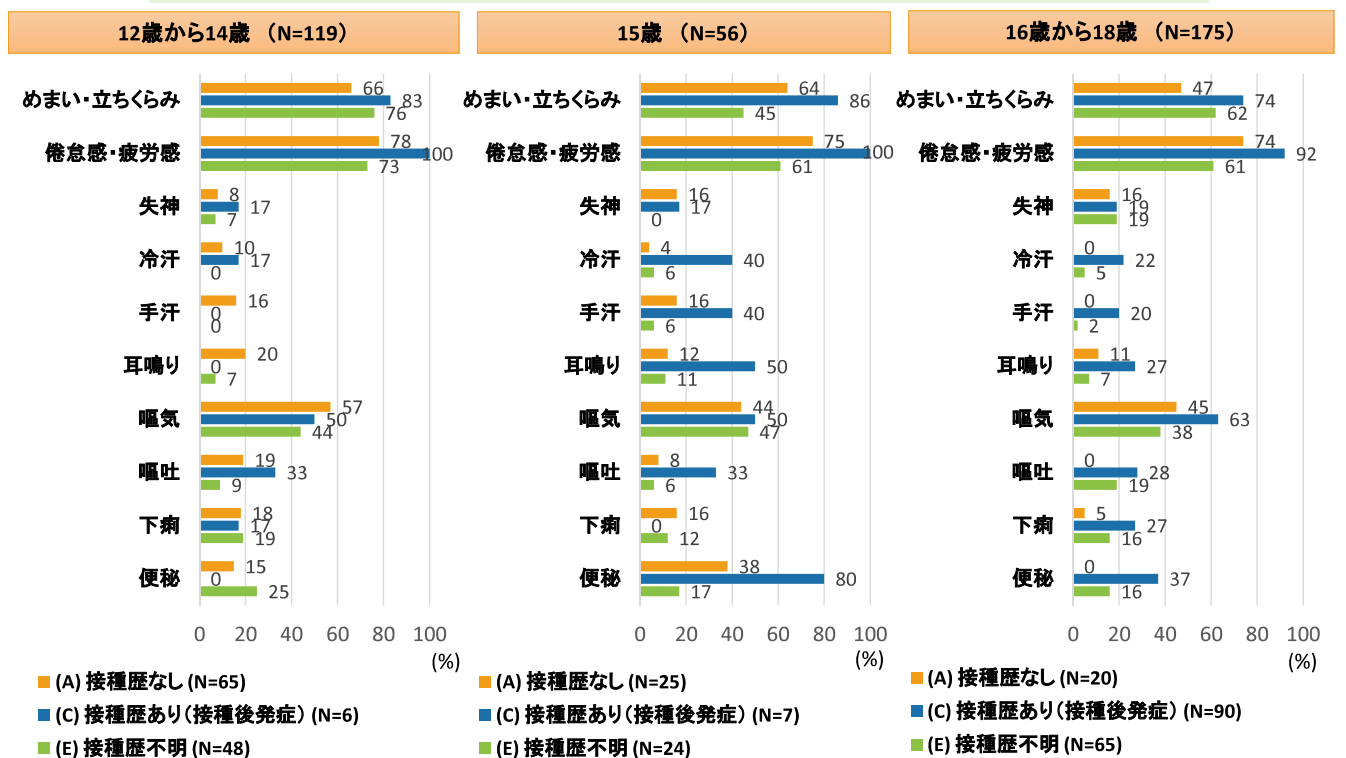
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

自律神経症状など(1)



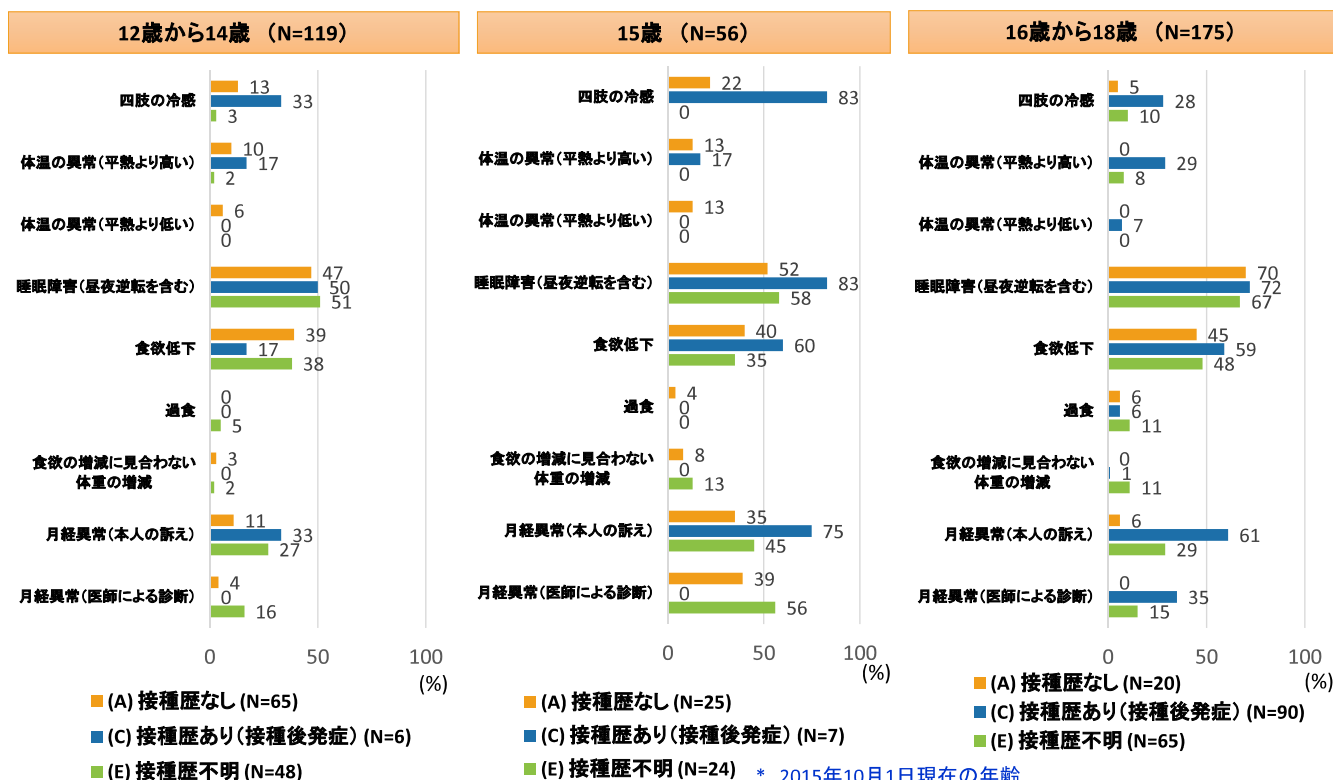
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

自律神経症状など(2)

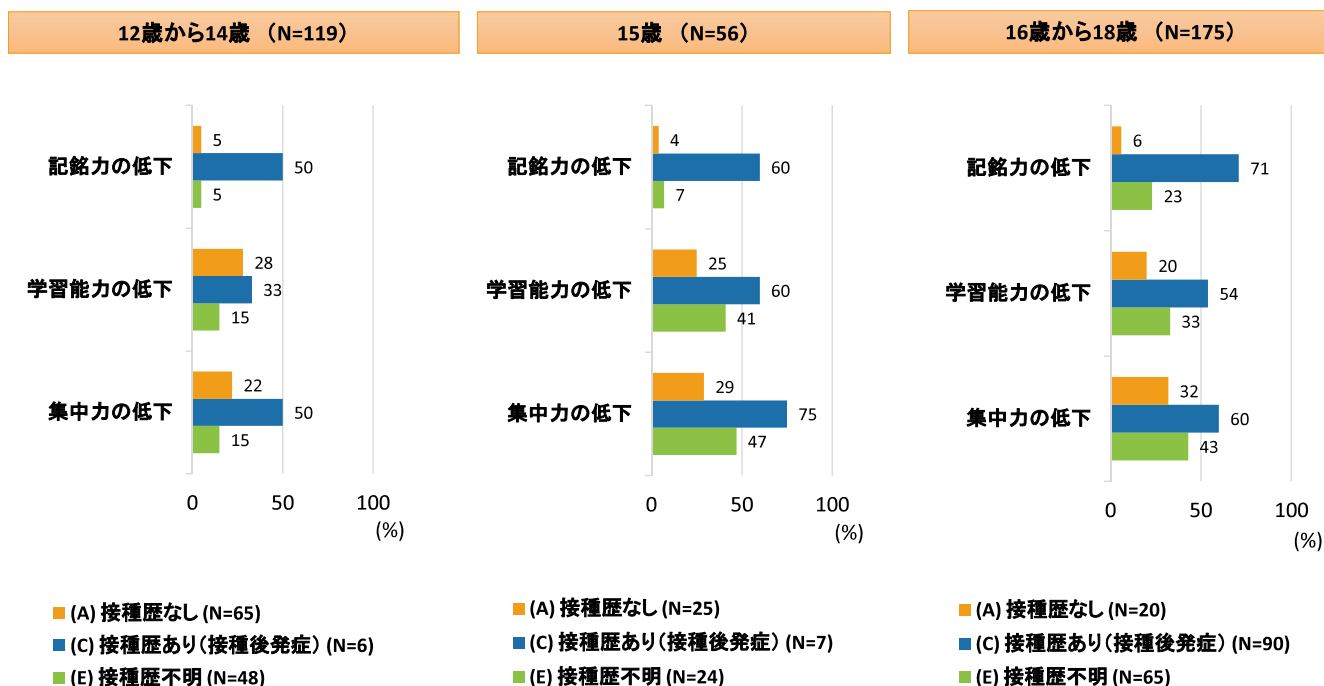


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

認知機能の障害

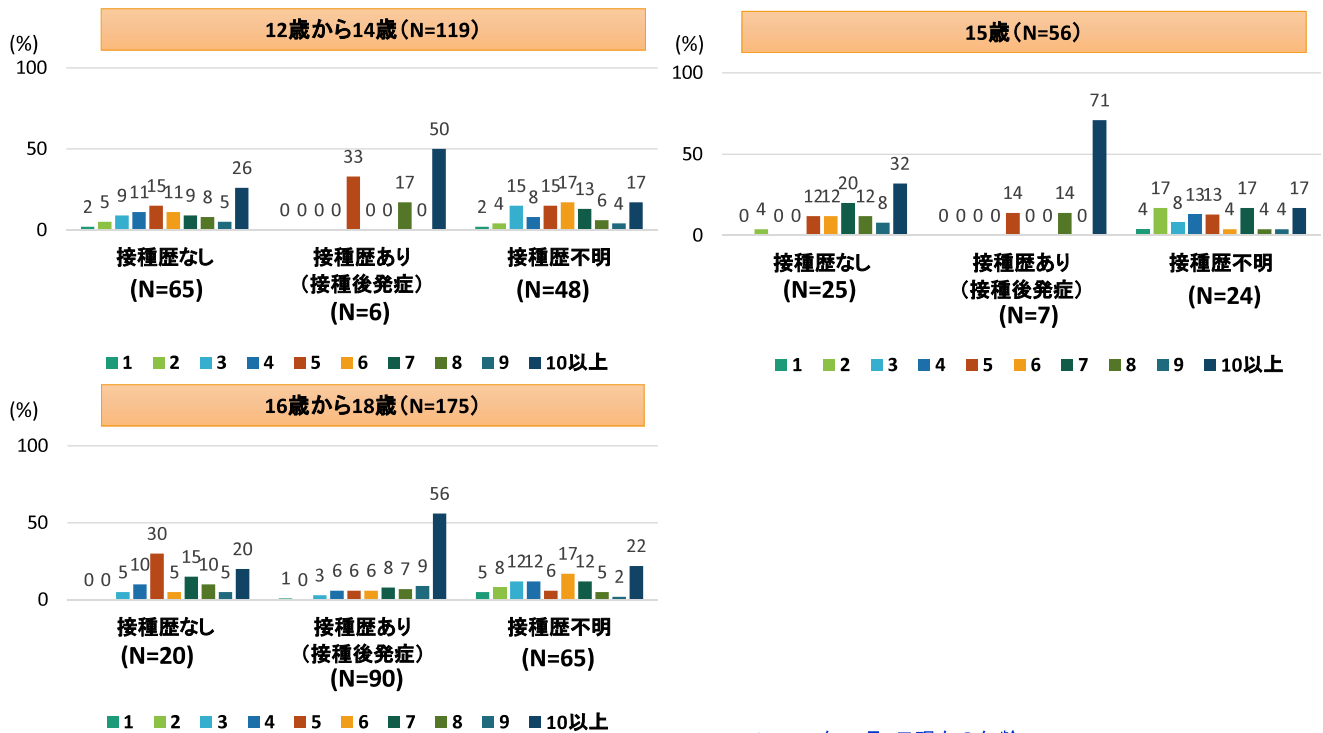


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

症状の数別にみた割合



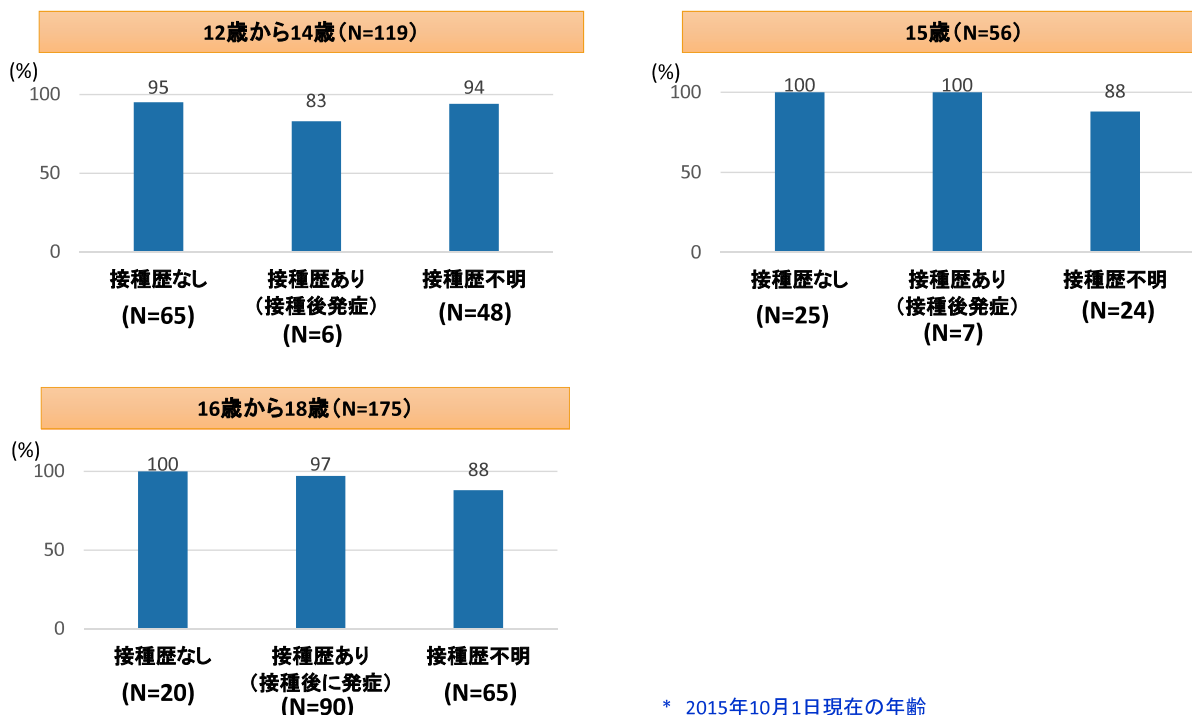
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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



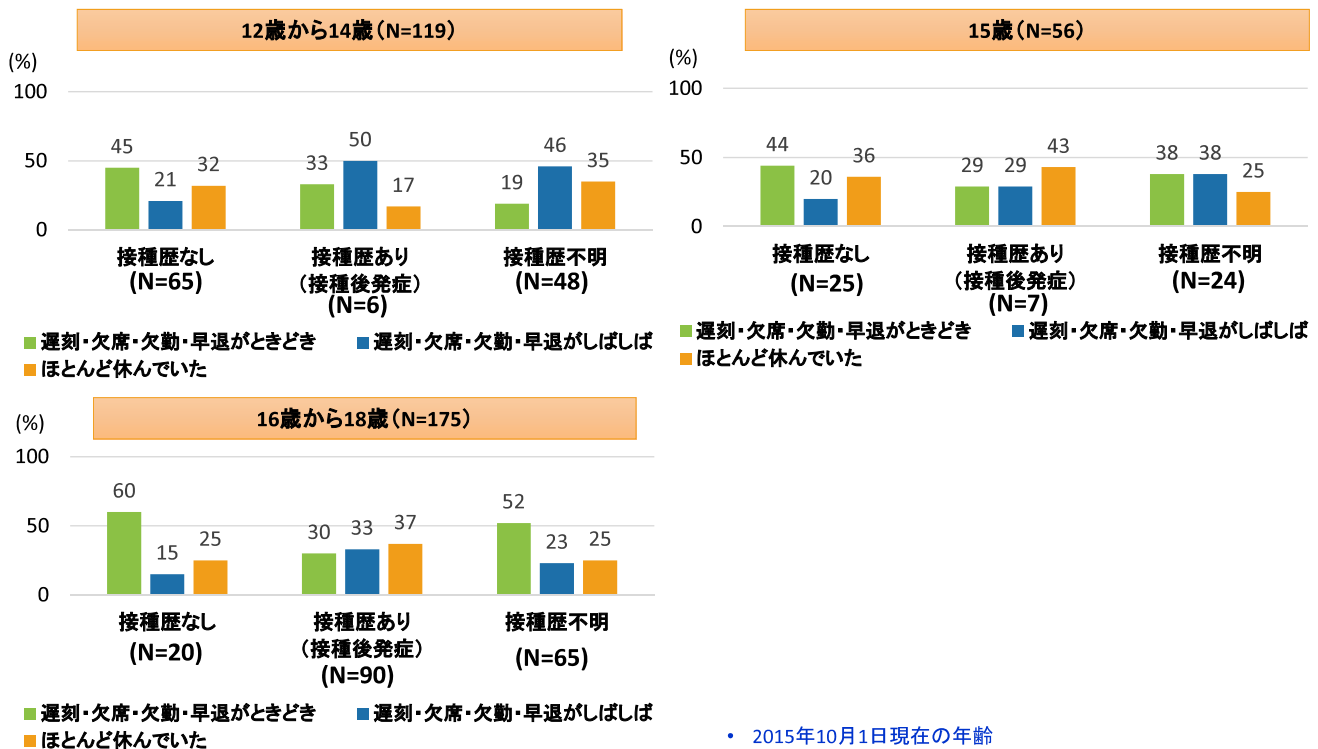
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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



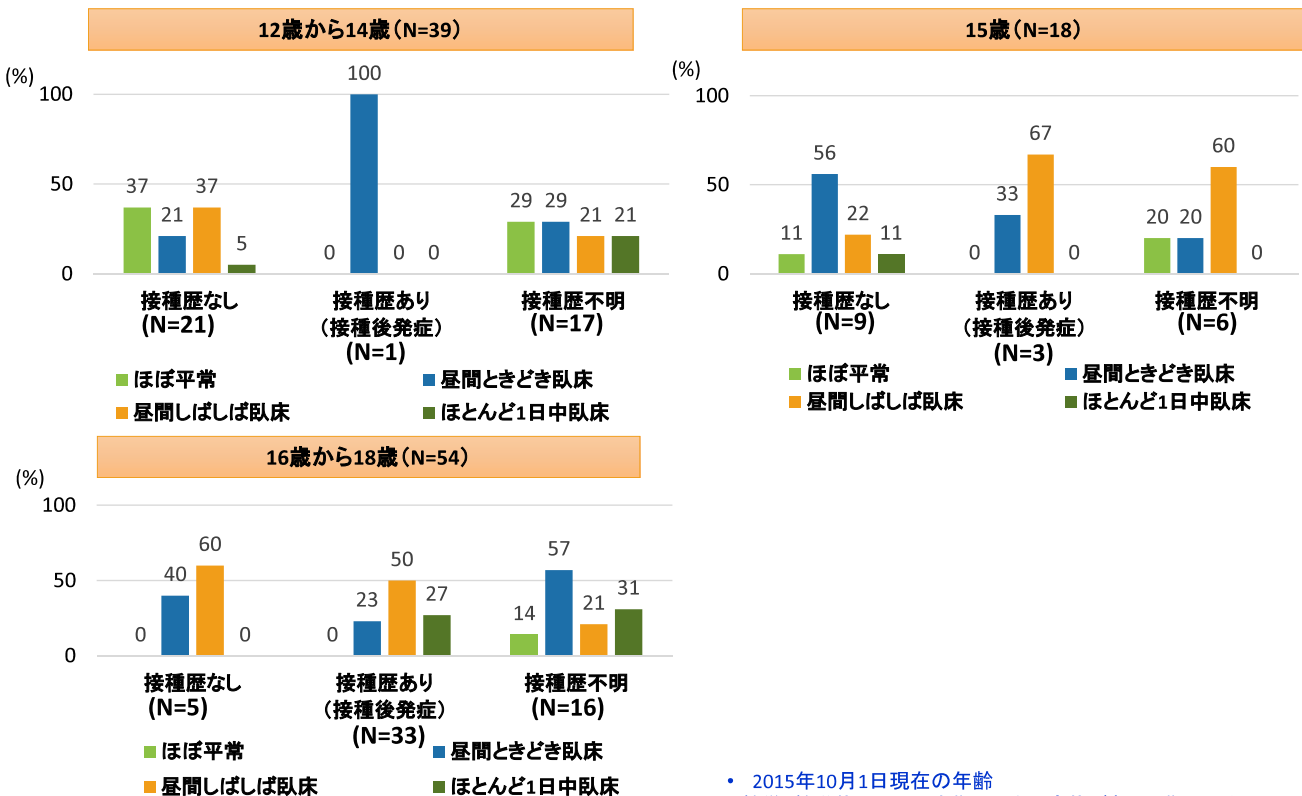
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

・ 2015年10月1日現在の年齢

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。

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）



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

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。

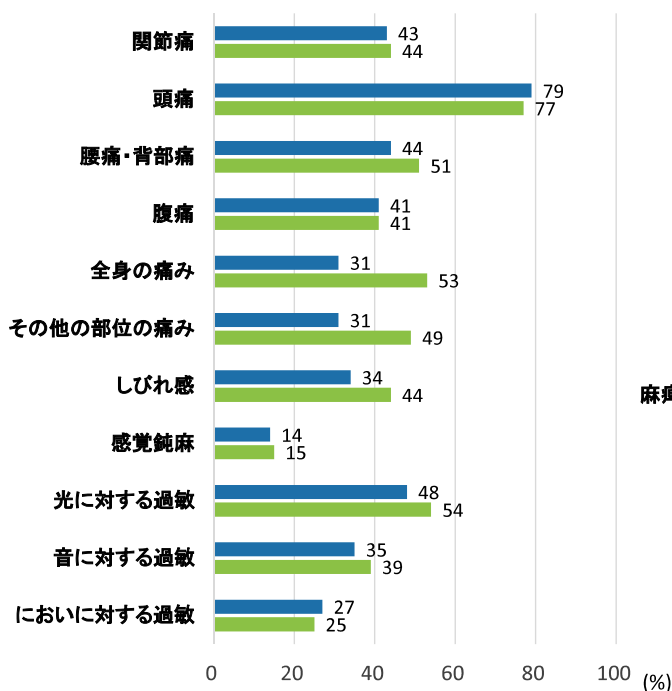
2 症状の層別分析

- 1) 年齢層別
- 2) 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

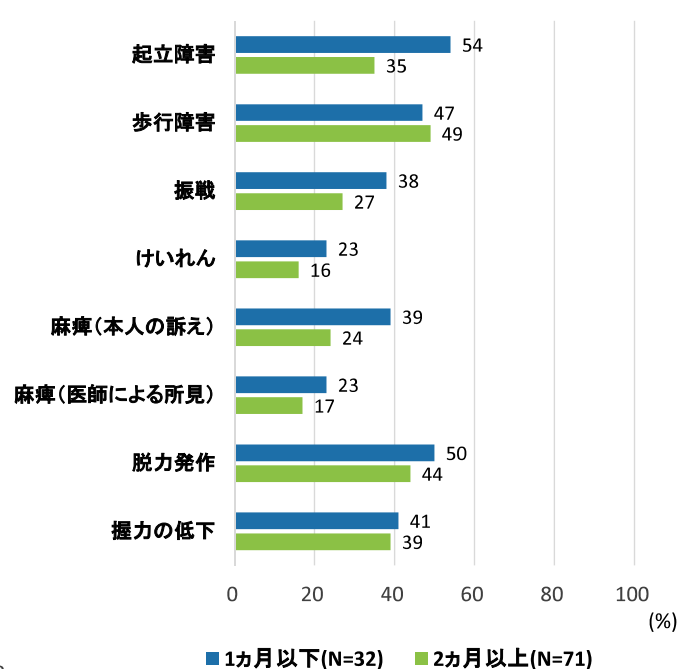
二次調査報告症例(「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上) 個別症状の割合(1)(発症直前の接種から発症までの期間別)

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

疼痛および感覚(光・音・におい)の障害



運動障害



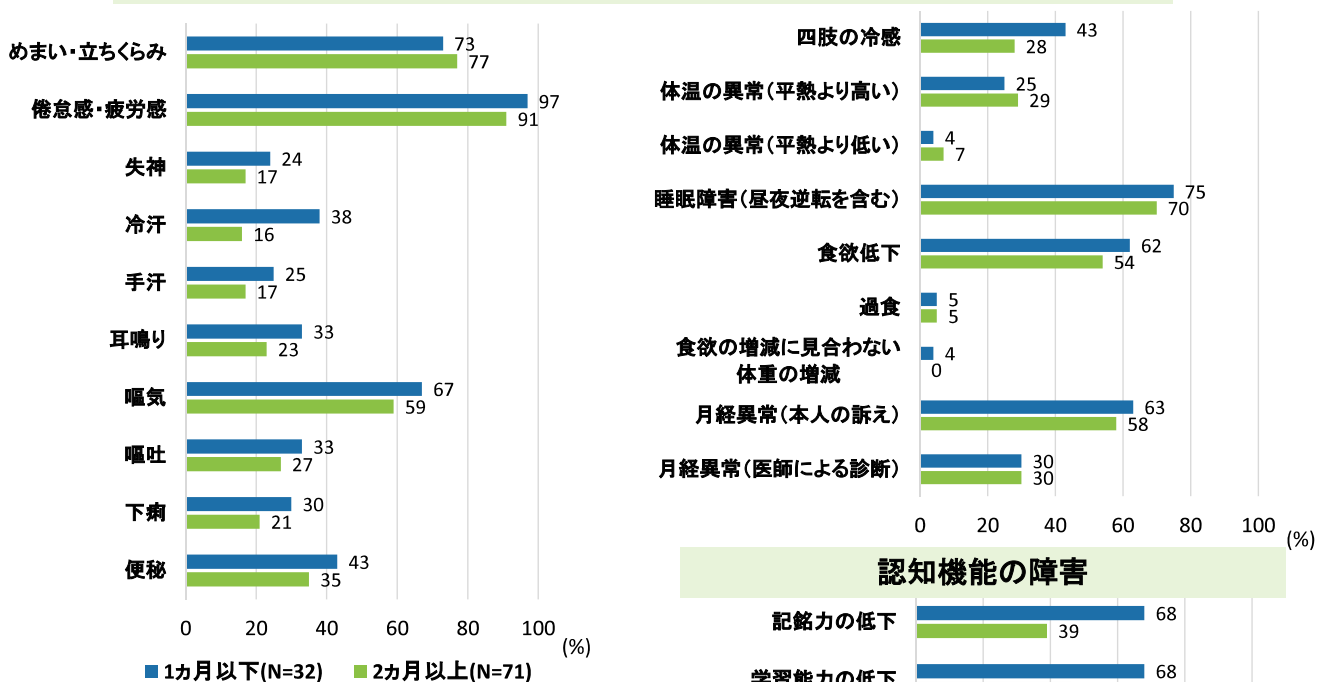
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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

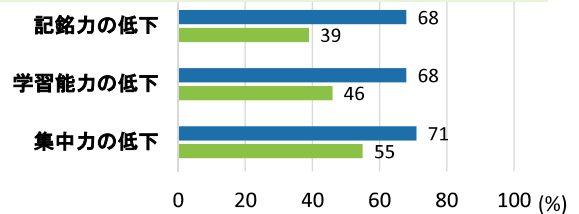
自律神経症状など



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。

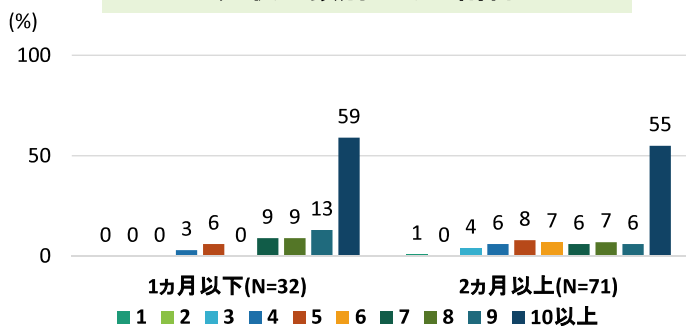
認知機能の障害



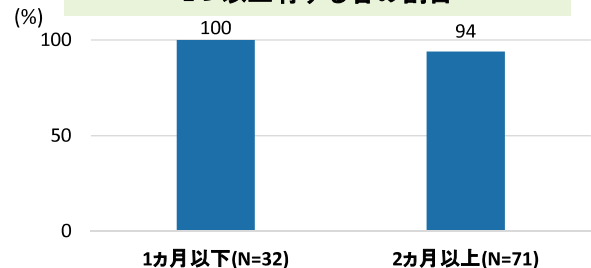
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上） 症状の全体的な傾向と、就学・就労状況（発症直前の接種から発症までの期間別）

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

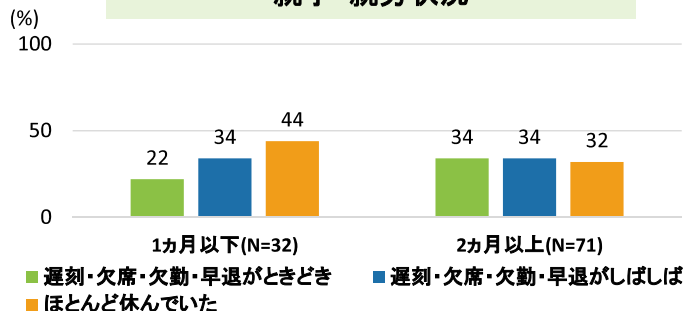
症状の数別にみた割合



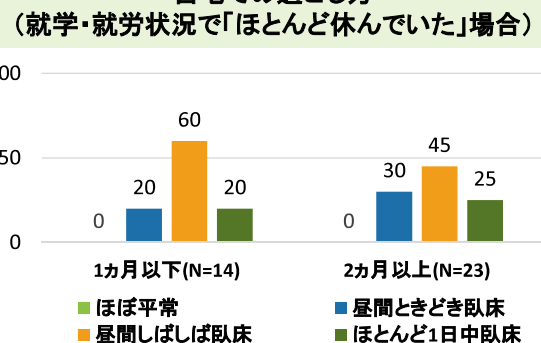
「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合



就学・就労状況



自宅での過ごし方



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。

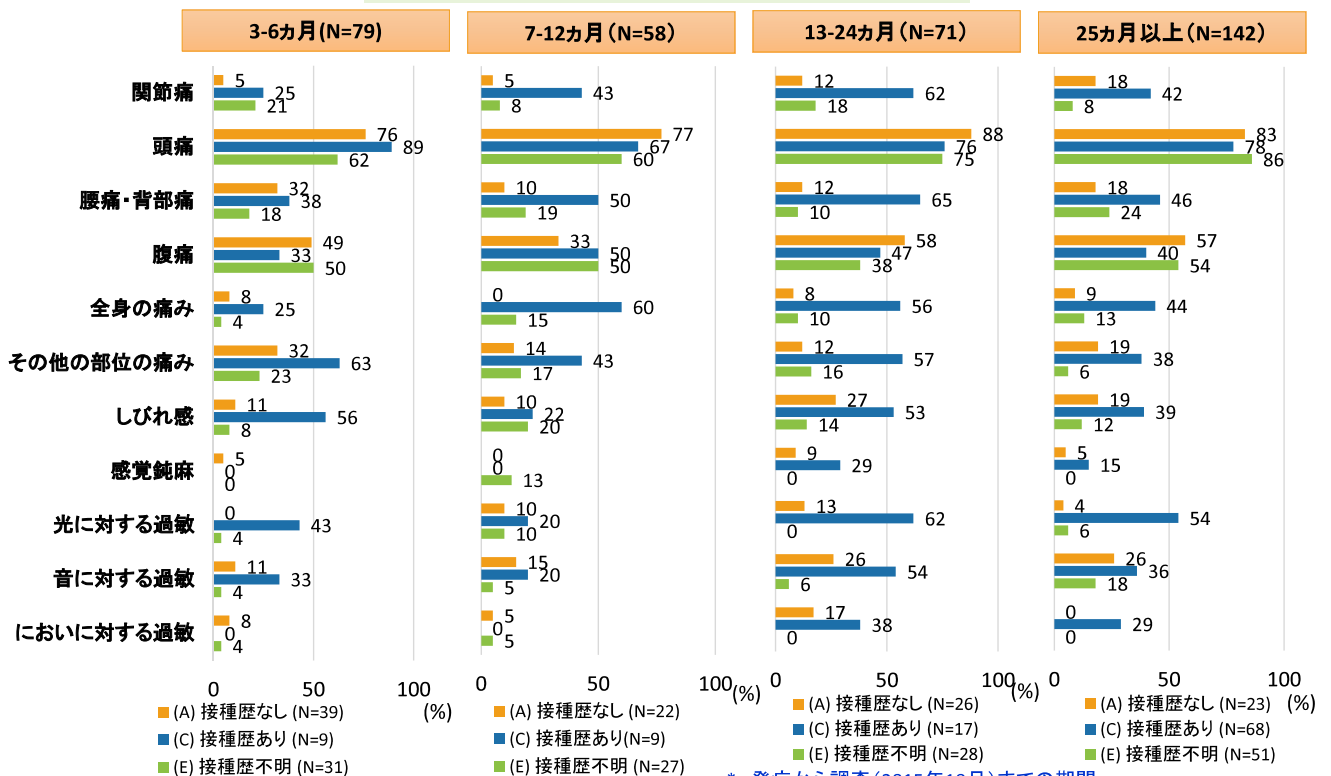
症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。
就学・就労状況は、調査期間のうち症状があった期間における平均的な状況。

2 症状の層別分析

- 1) 年齢層別
- 2) 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

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)

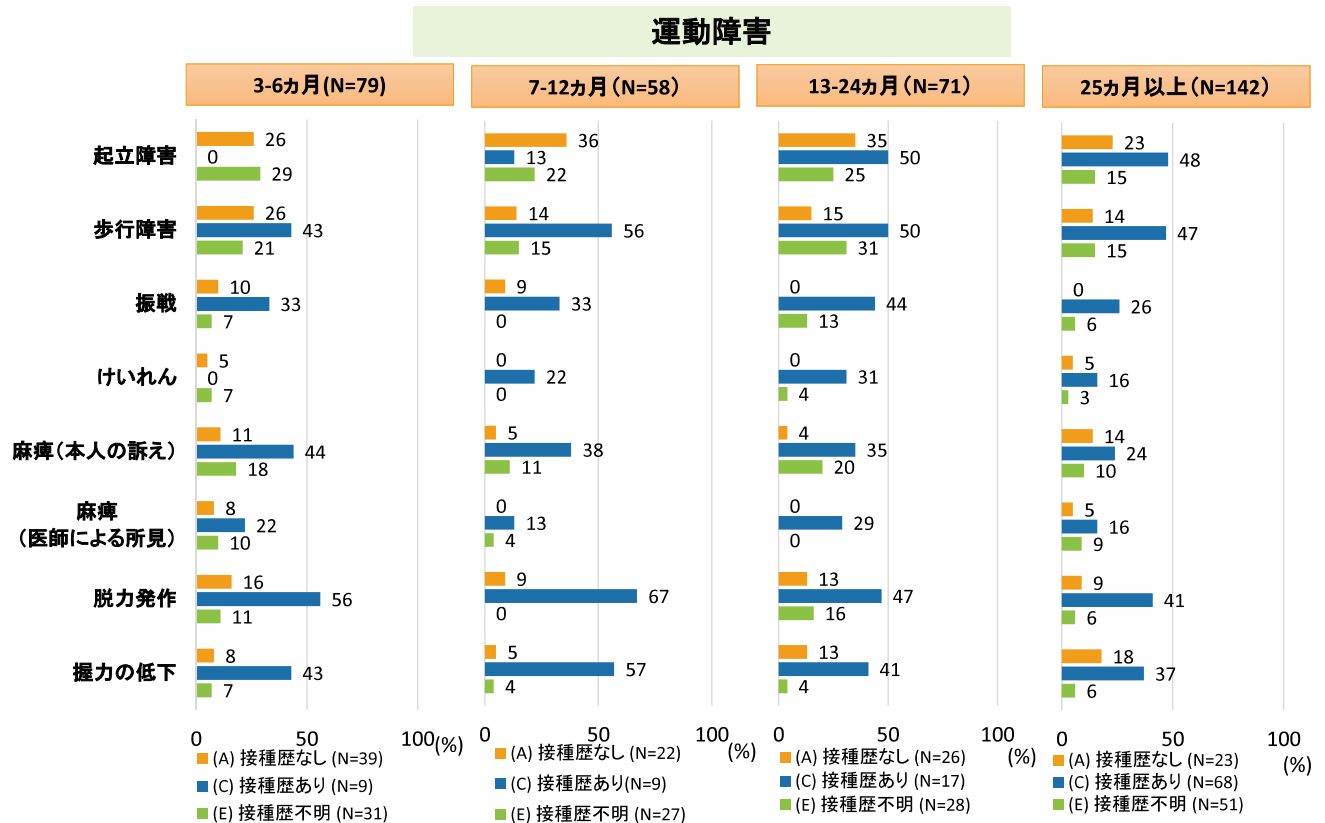
疼痛および感覚(光・音・におい)の障害



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。

* 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。

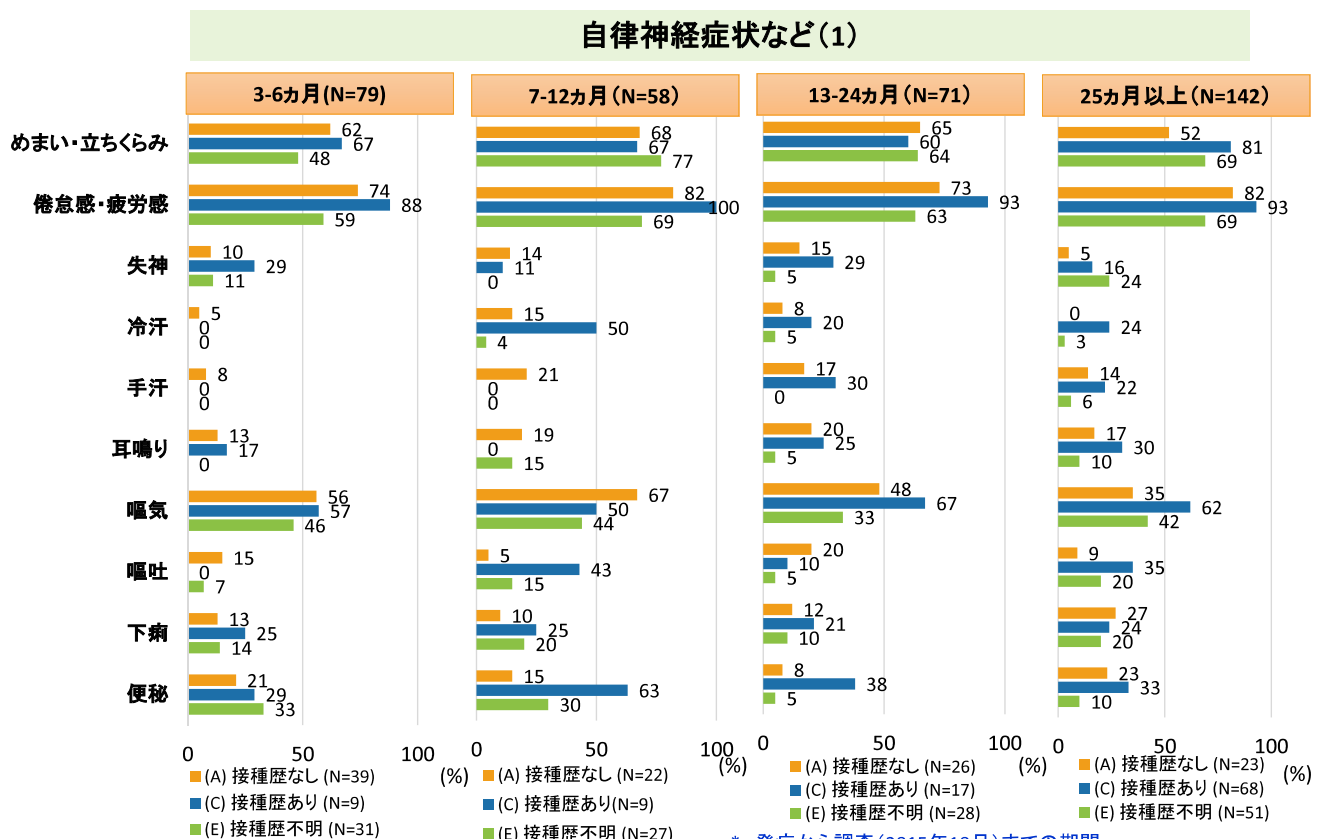
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (2) （症状の持続期間*別）



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。

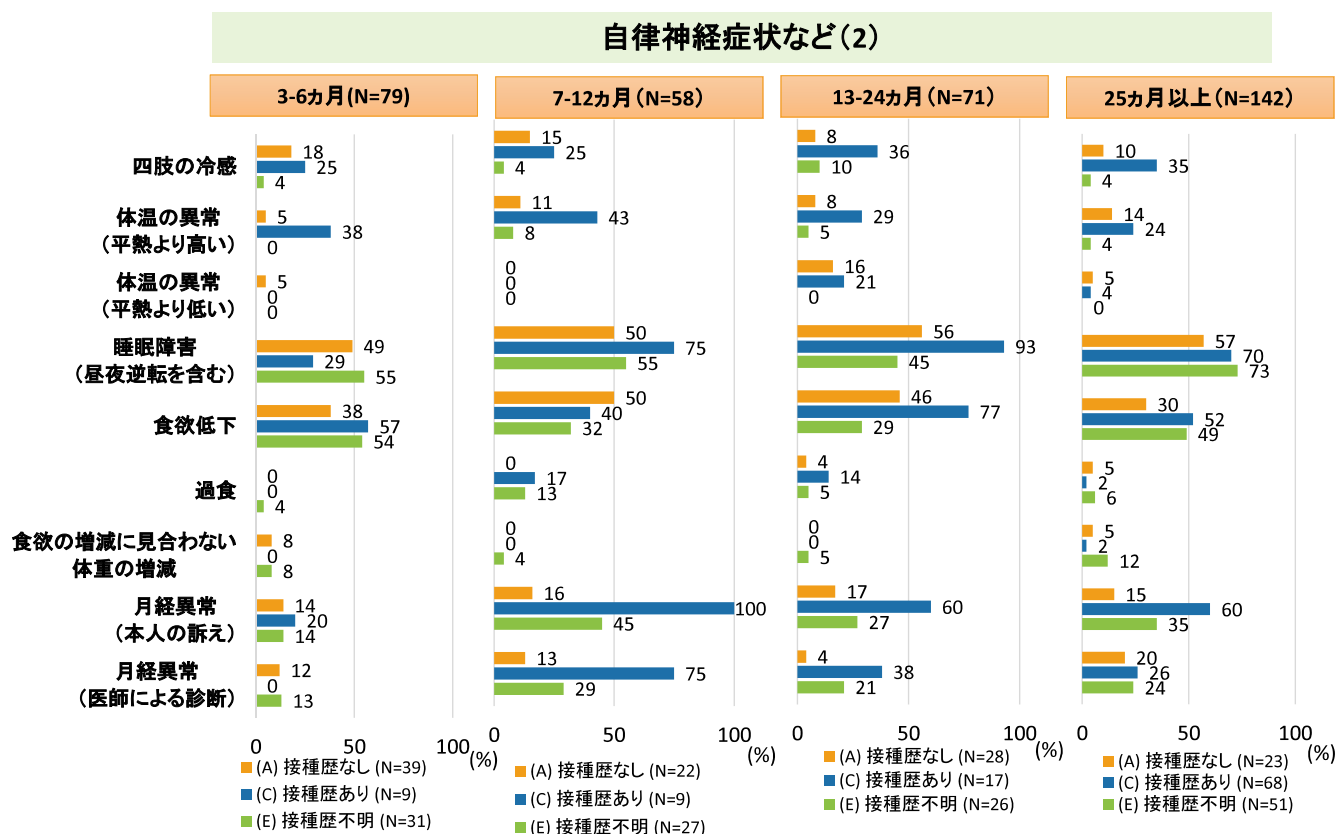
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (3) （症状の持続期間*別）



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。

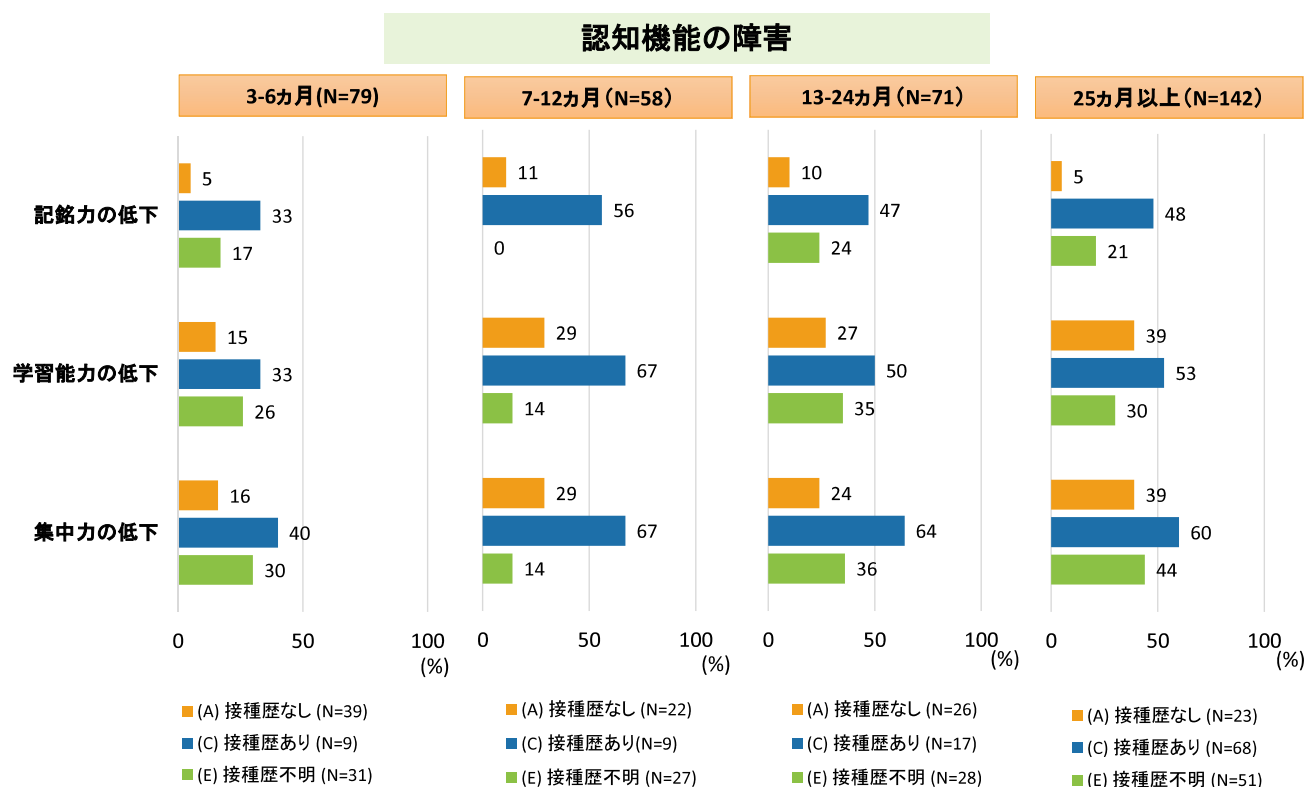
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上）
個別症状の割合 (4)（症状の持続期間*別）



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。

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）

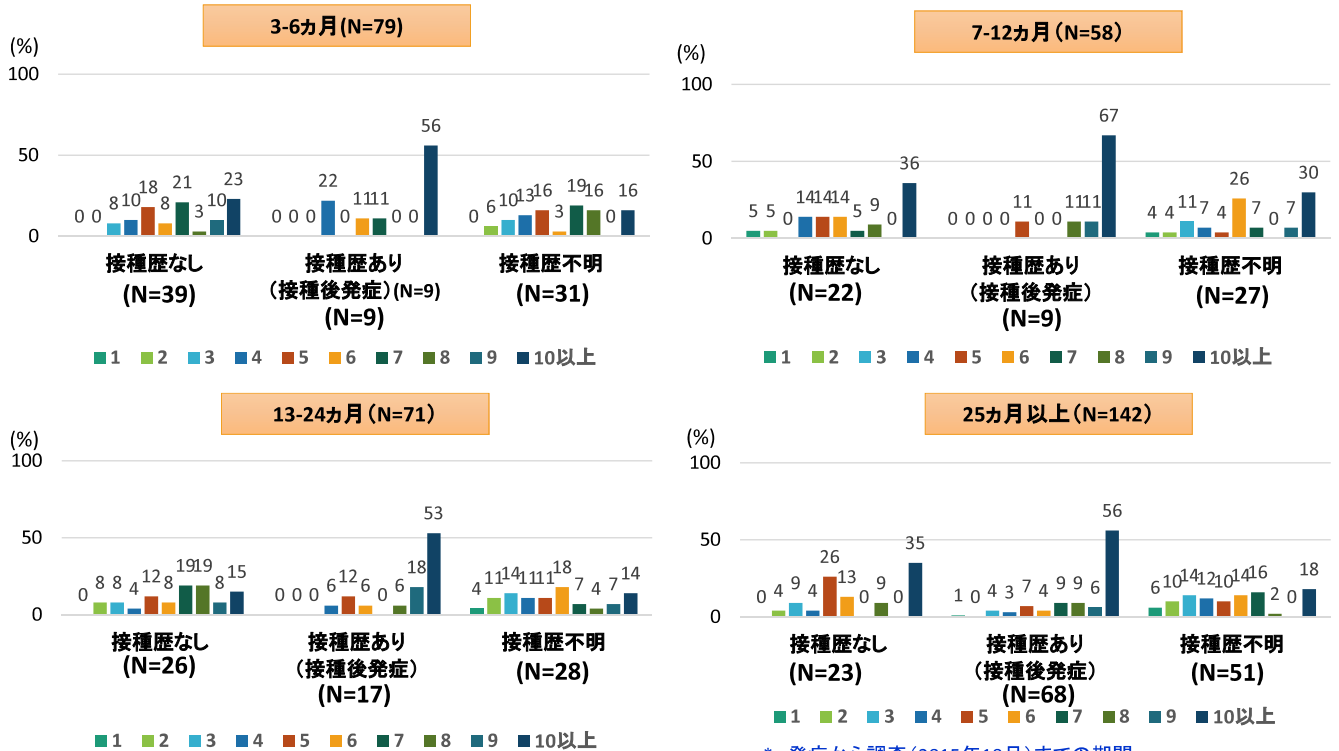


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 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。

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）

症状の数別にみた割合

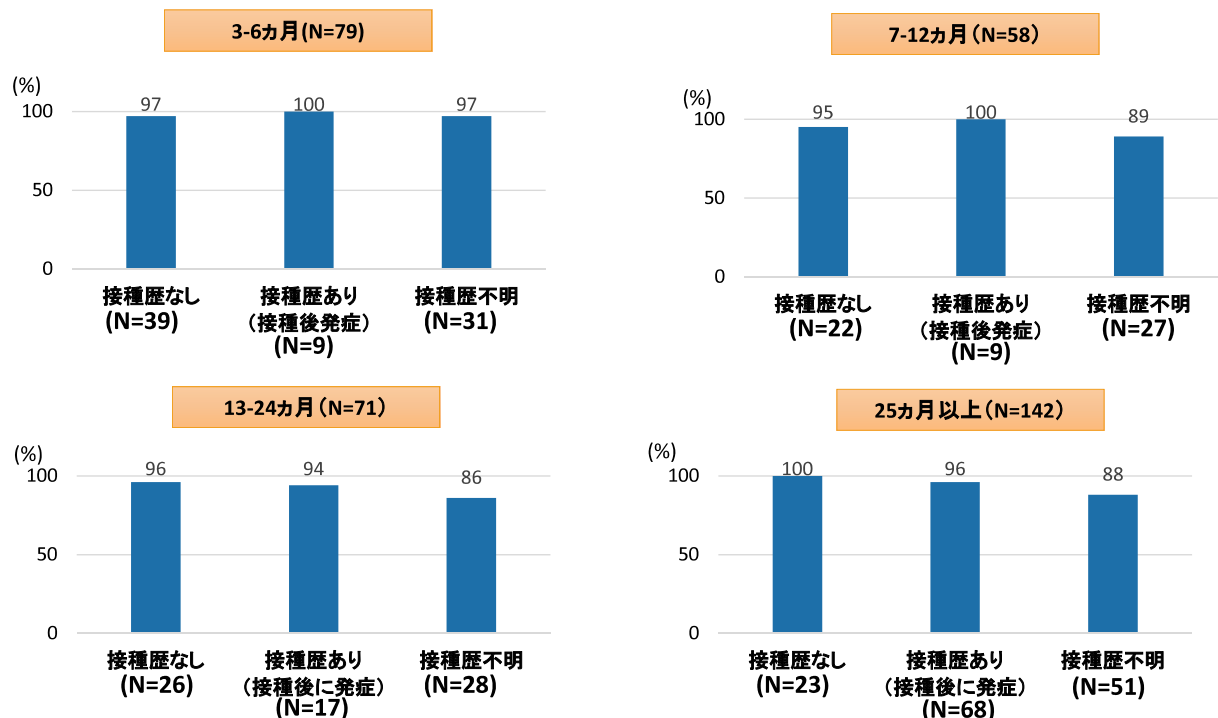


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 発症から調査(2015年10月)までの期間。
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。

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）

「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合

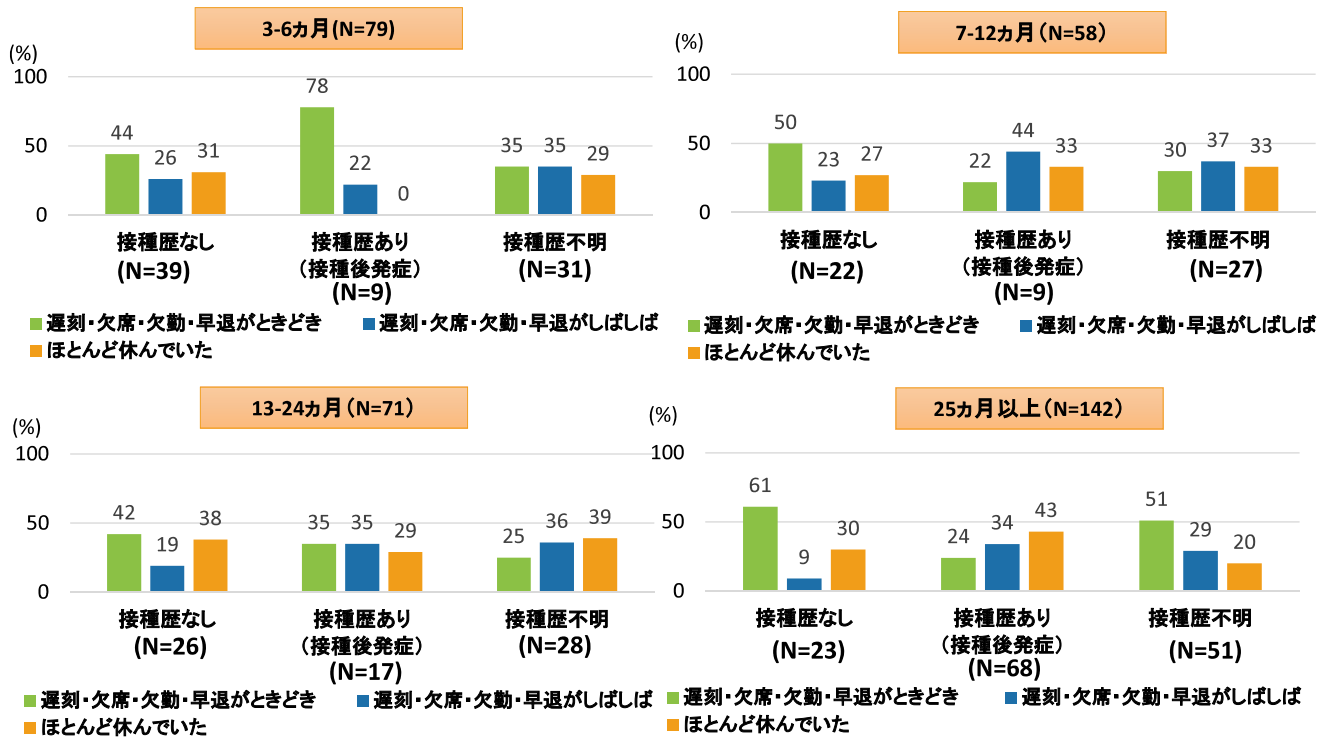


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

* 発症から調査(2015年10月)までの期間。
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。

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）

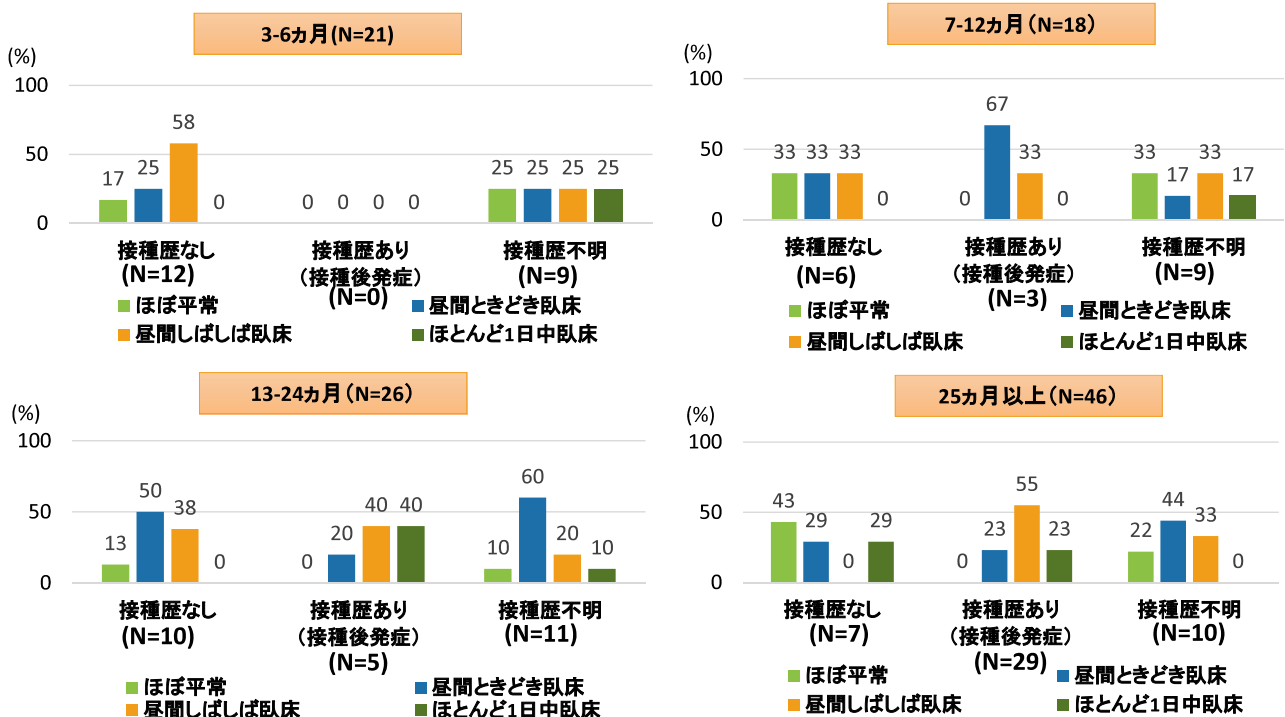
就学・就労状況



* 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。

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）



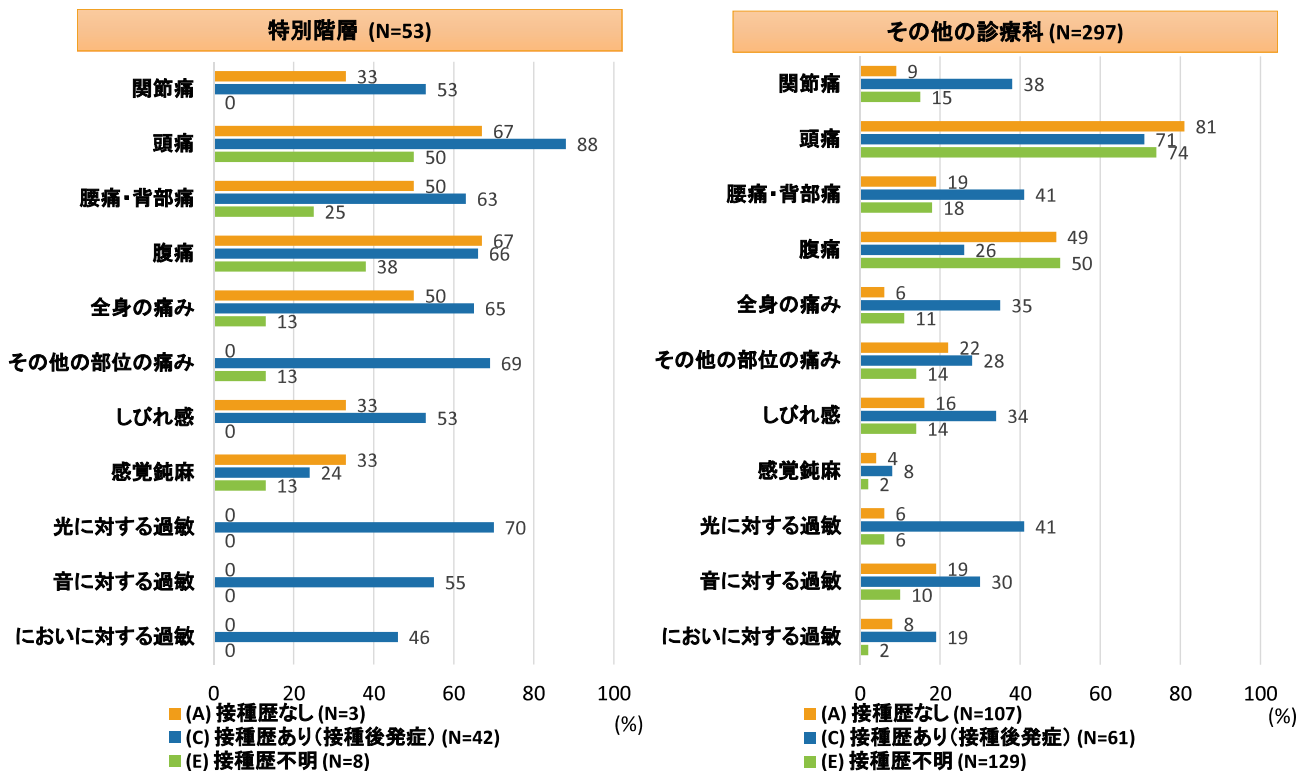
* 発症から調査(2015年10月)までの期間。
就学・就労状況は、調査期間のうち症状があった期間における平均的な状況。

2 症状の層別分析

- 1) 年齢層別
- 2) 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

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

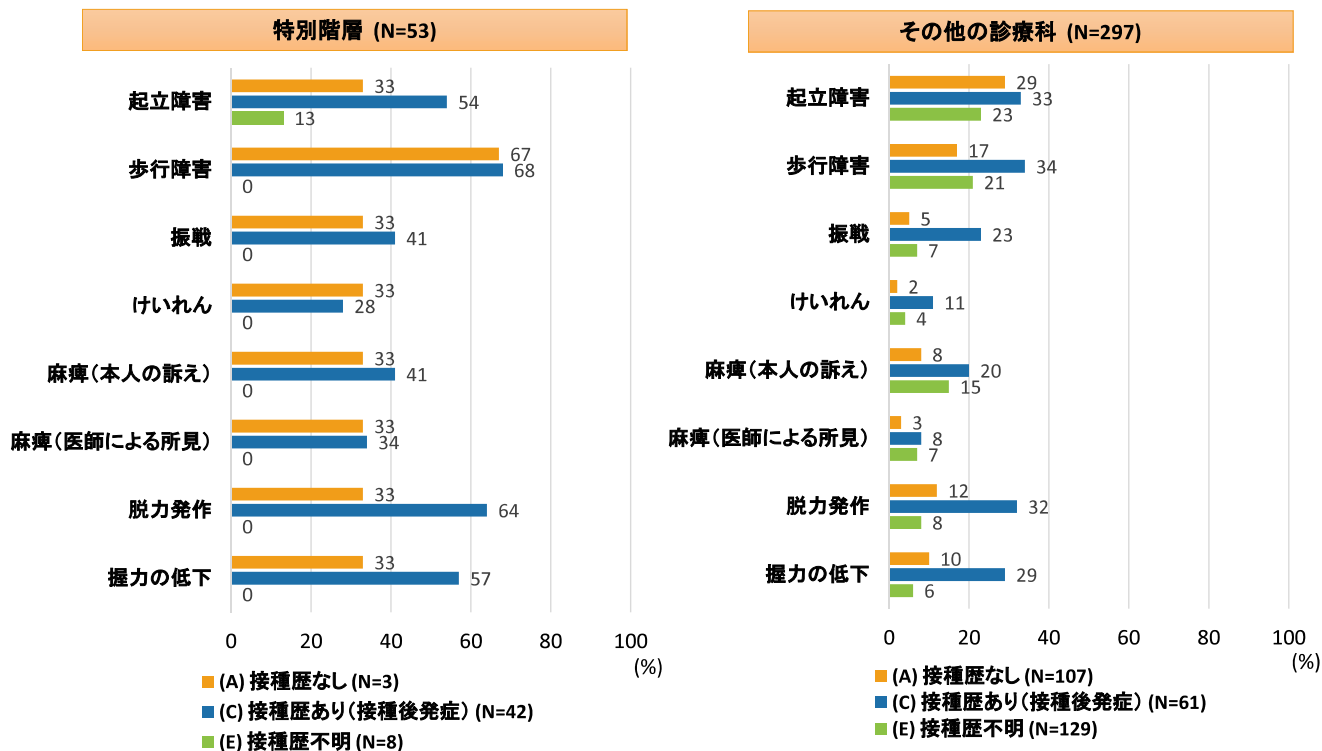


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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

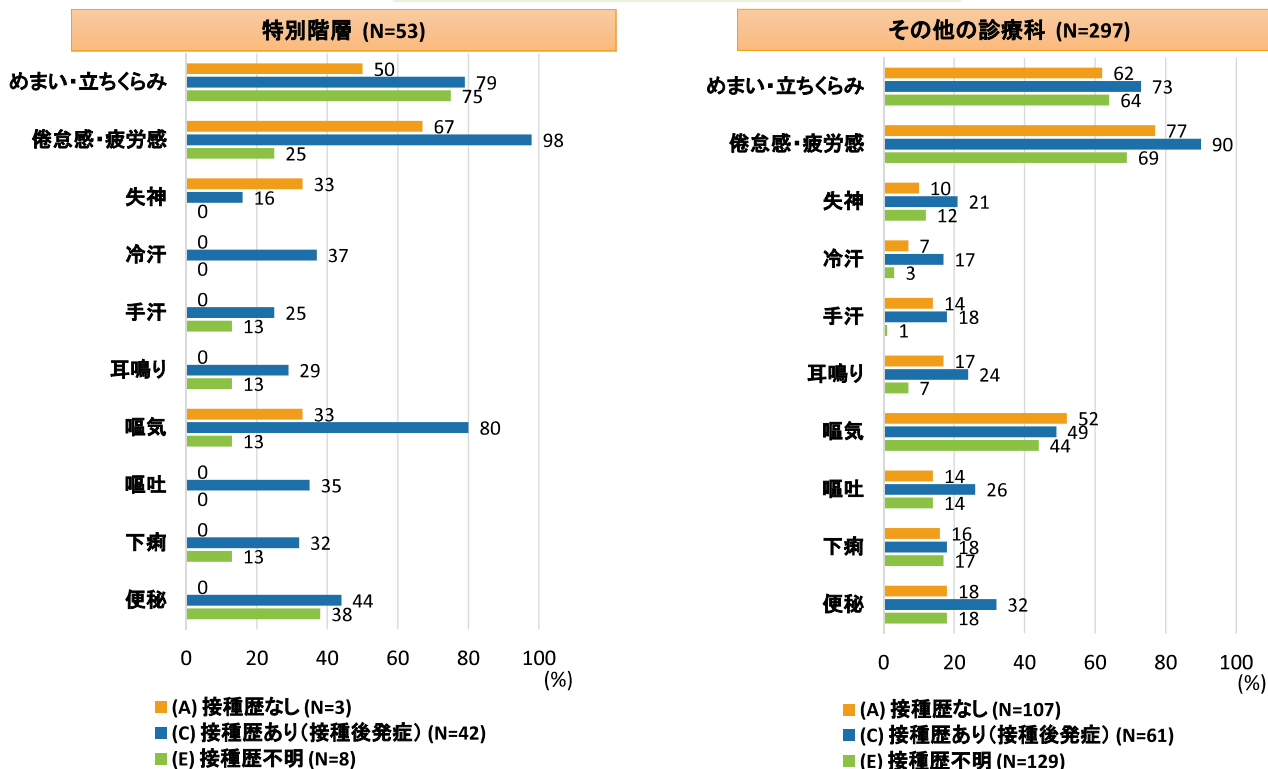


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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）

自律神経症状など(1)

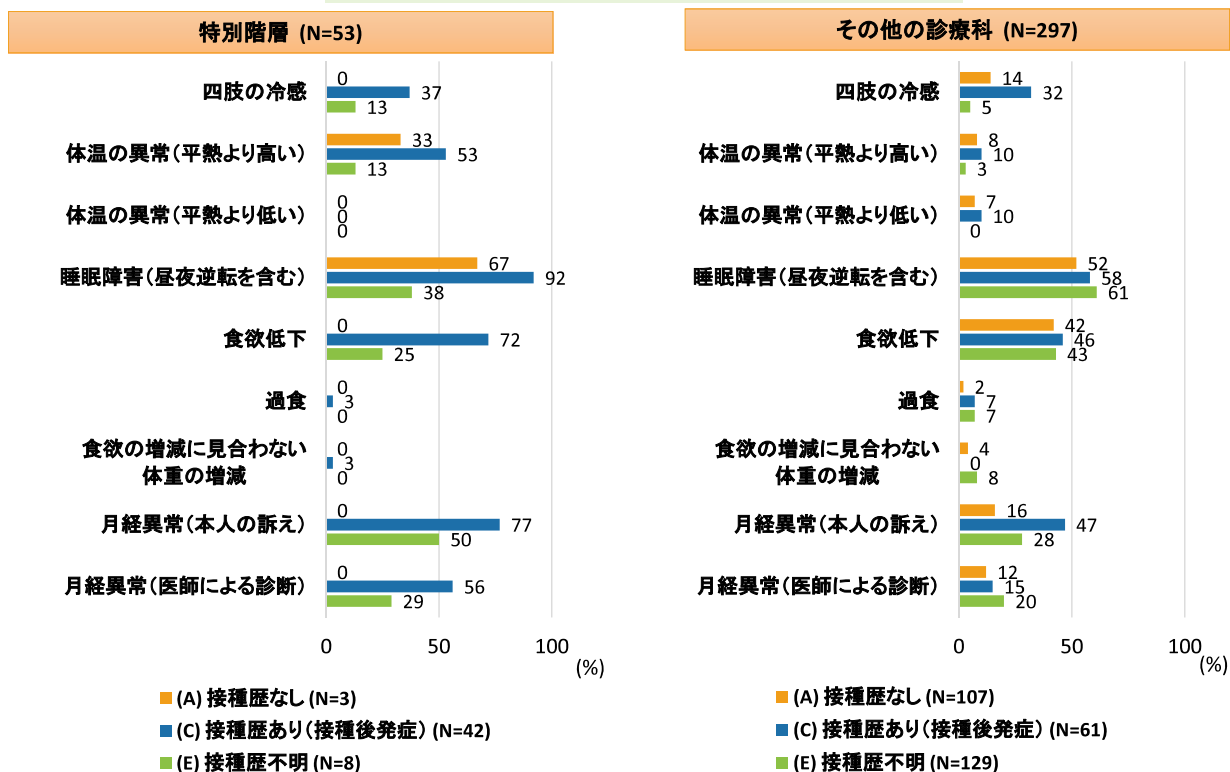


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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）

自律神経症状など(2)

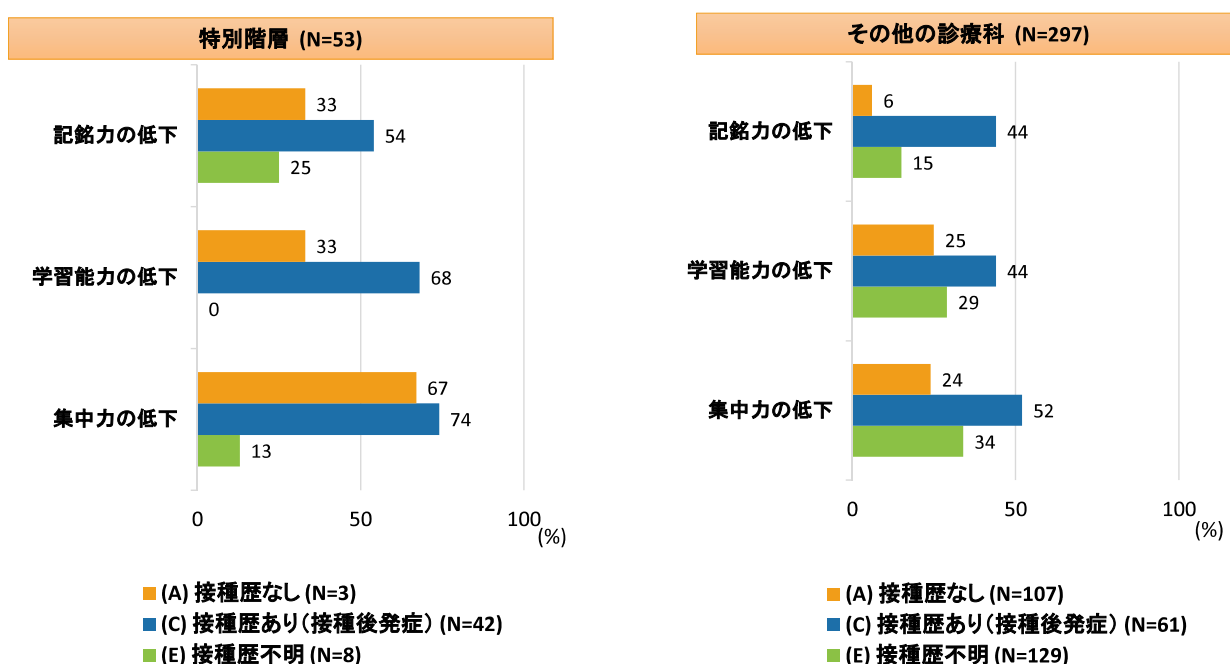


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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）

認知機能の障害

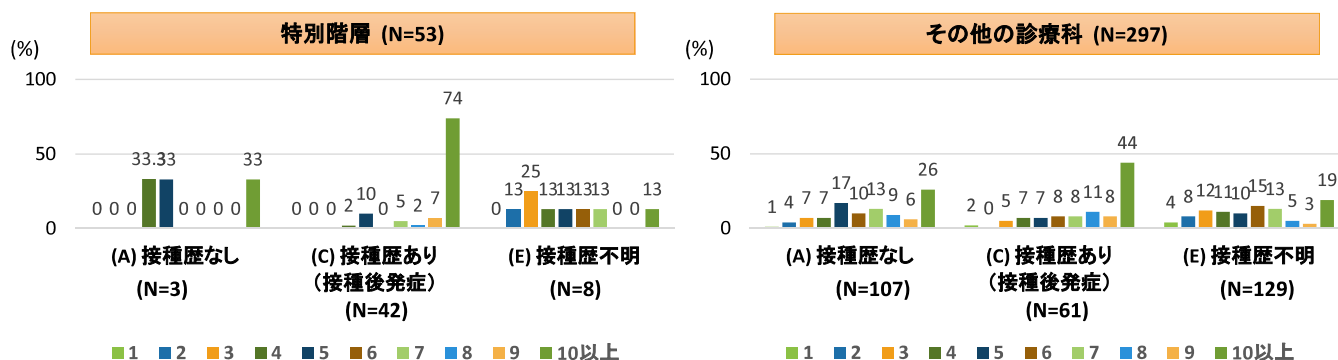


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

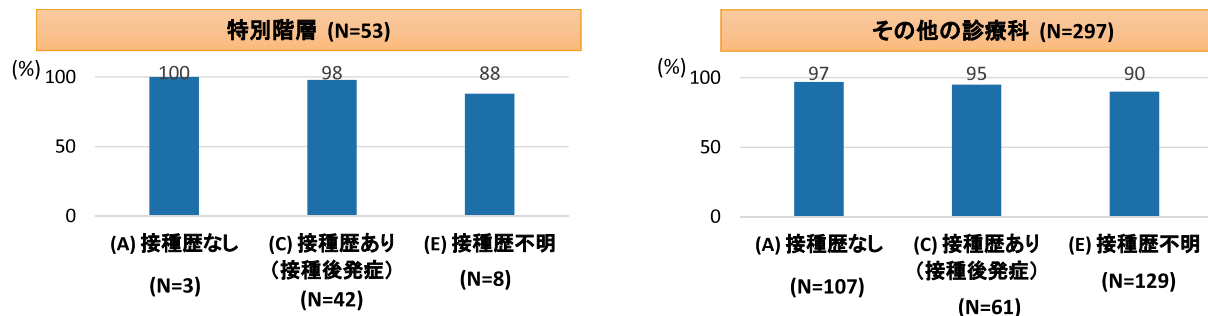
症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

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）

症状の数別にみた割合



「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合

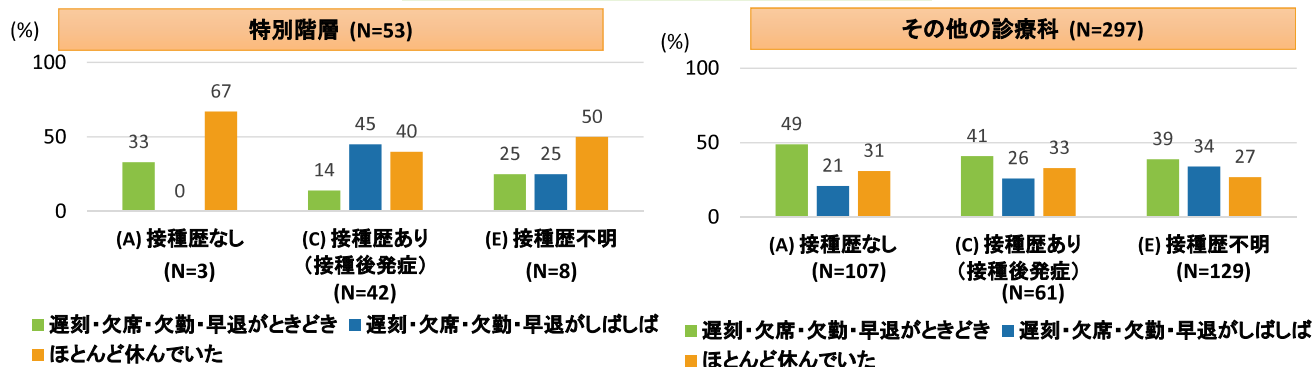


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

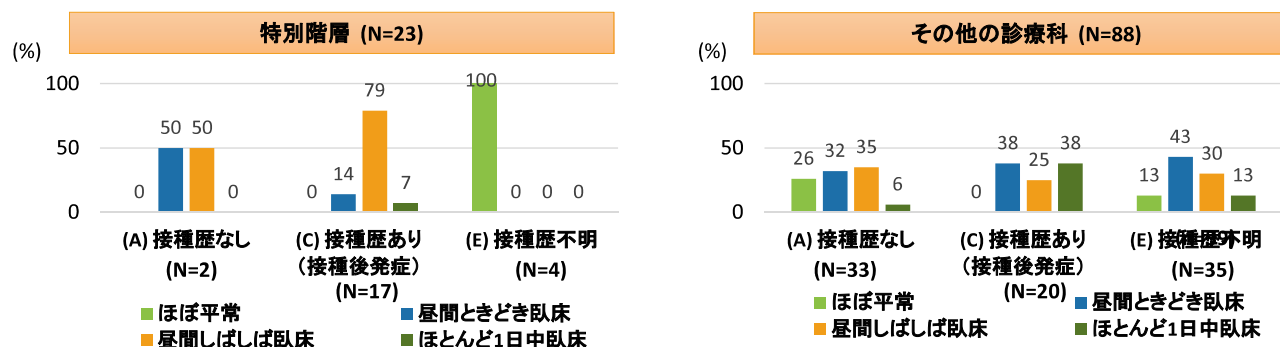
症状は調査期間(2015年7月～12月)の受診時に認められたとして報告があったもの。

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）

就学・就労状況



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。

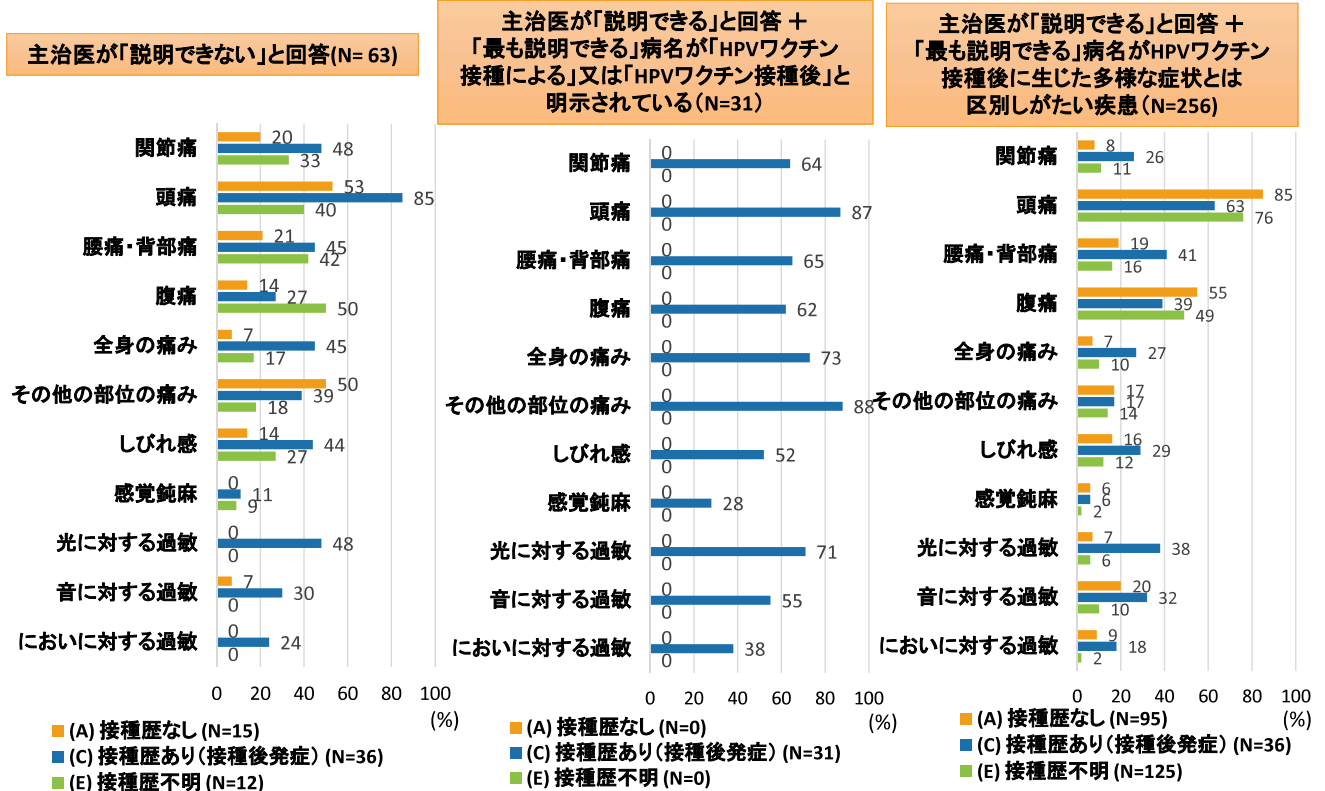
就学・就労状況は、調査期間のうち症状があった期間における平均的な状況。

2 症状の層別分析

- 1) 年齢層別
- 2) 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

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)

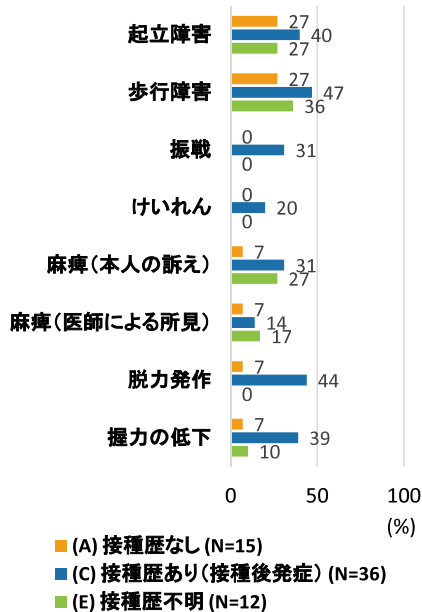
疼痛および感覚(光・音・におい)の障害



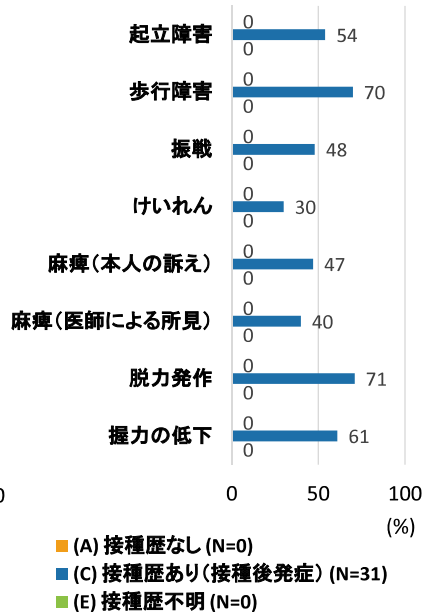
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上） 個別症状の割合 (2)（主治医の判断・診断名別）

運動障害

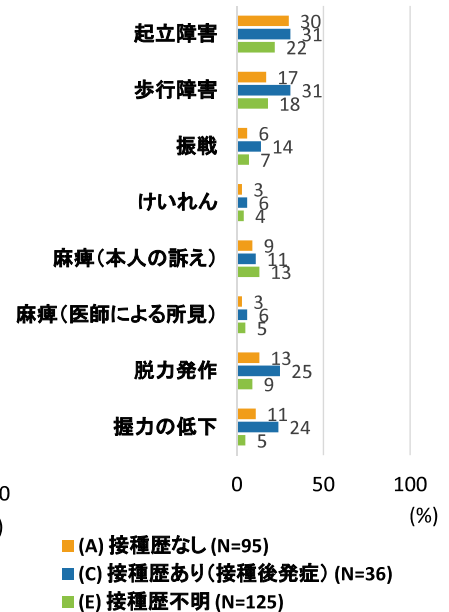
主治医が「説明できない」と回答(N= 63)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=31)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=256)



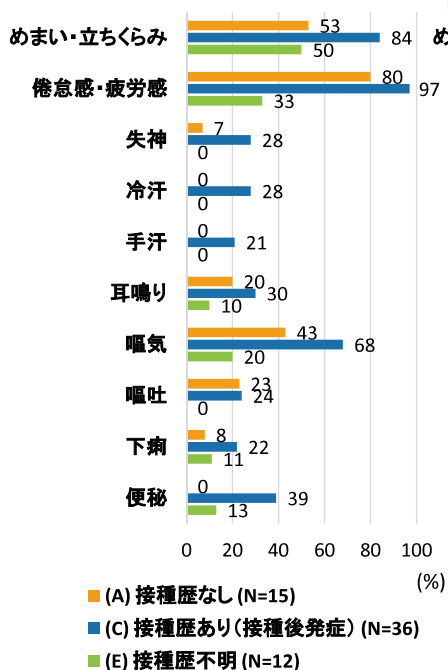
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

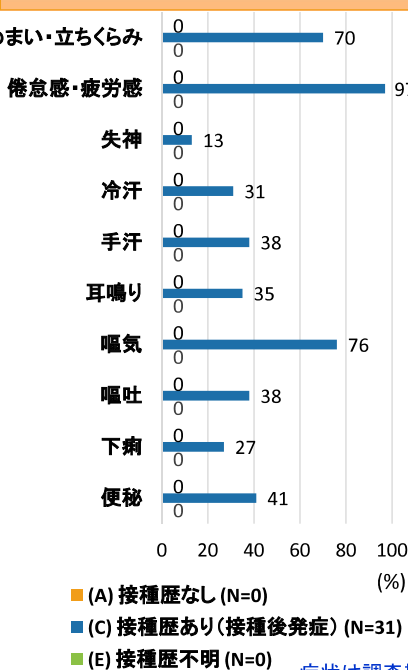
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上） 個別症状の割合 (3)（主治医の判断・診断名別）

自律神経症状など(1)

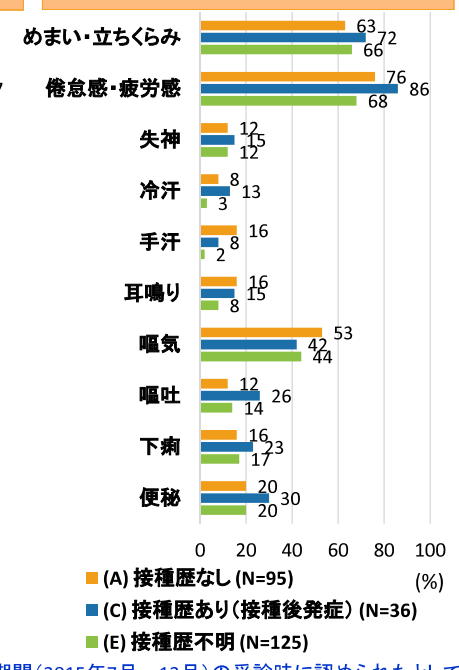
主治医が「説明できない」と回答(N= 63)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=31)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=256)



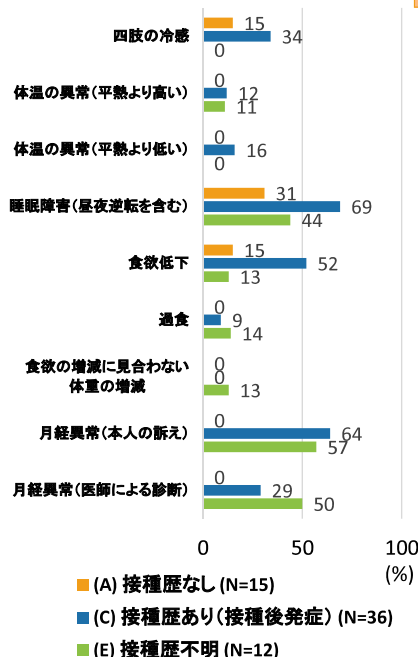
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

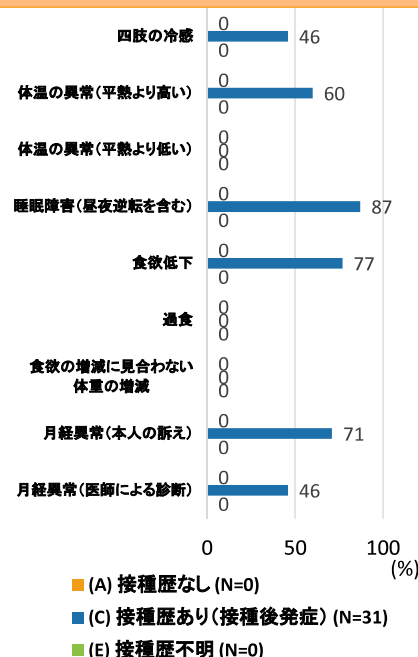
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上） 個別症状の割合 (4)（主治医の判断・診断名別）

自律神経症状など(2)

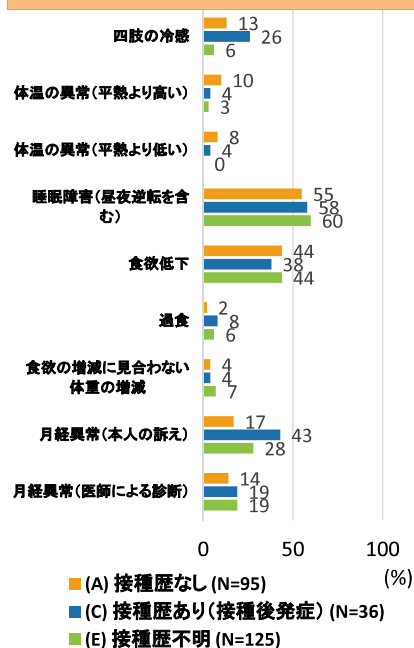
主治医が「説明できない」と回答(N= 63)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=31)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=256)



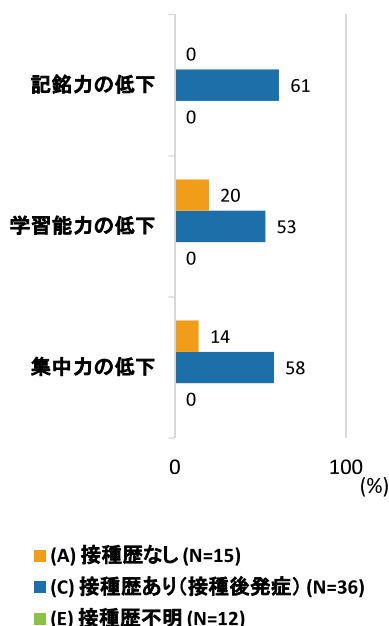
グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

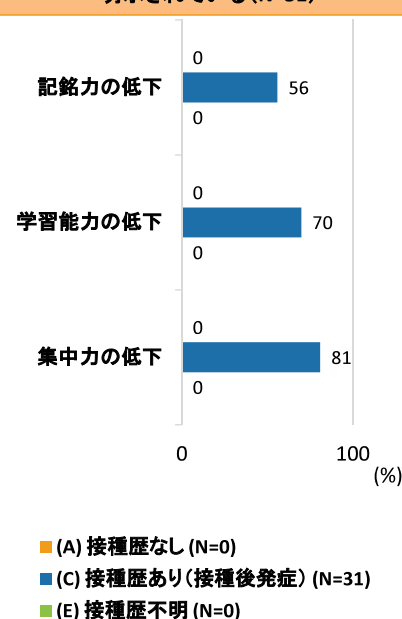
二次調査報告症例（「多様な症状」を有する女子・発症時年齢12歳以上） 個別症状の割合 (5)（主治医の判断・診断名別）

認知機能の障害

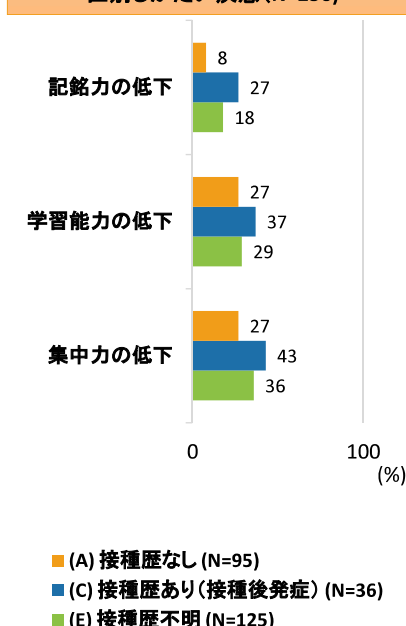
主治医が「説明できない」と回答(N= 63)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=31)



主治医が「説明できる」と回答 +
「最も説明できる」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 (N=256)

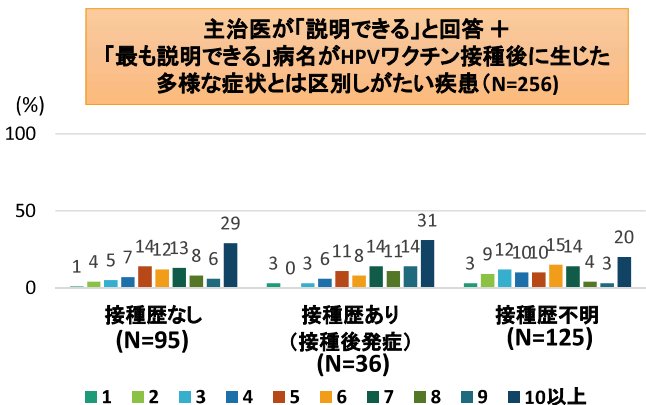
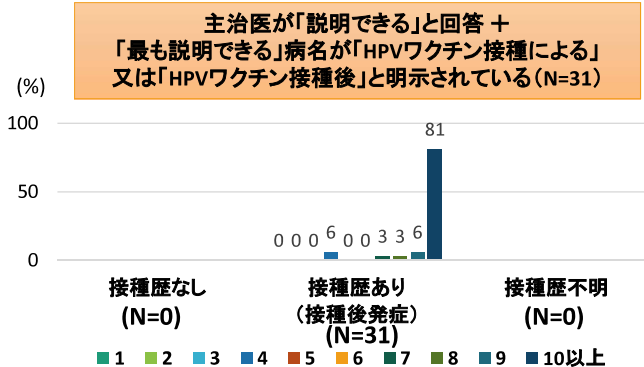
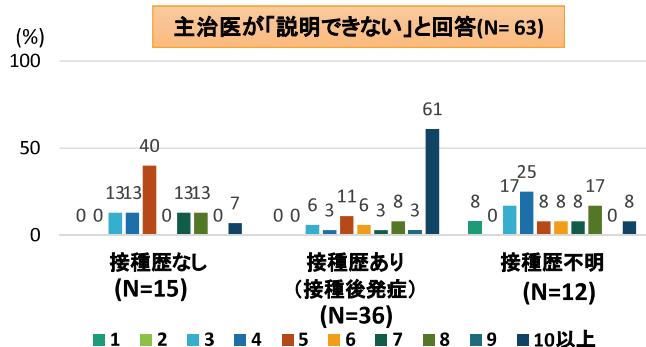


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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)

症状の数別にみた割合

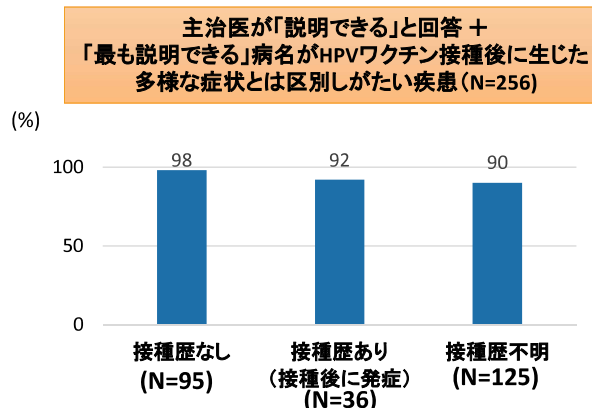
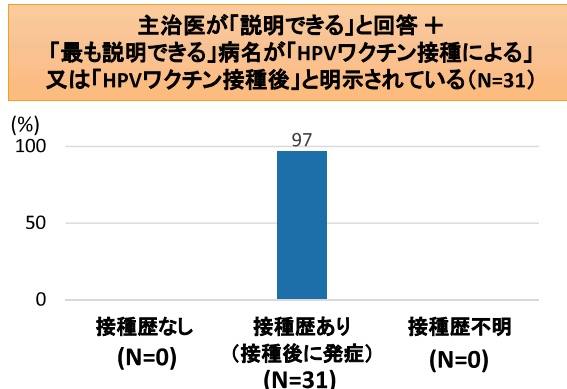
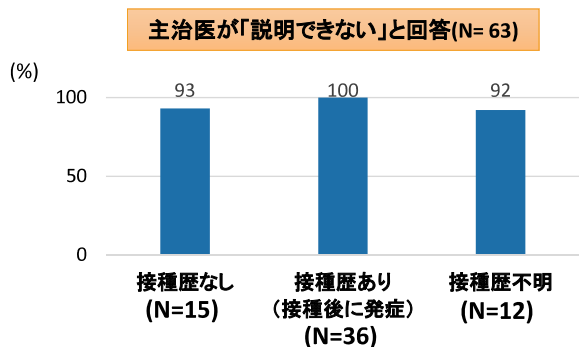


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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)

「疼痛」または「運動障害」の症状を1つ以上有する者の割合

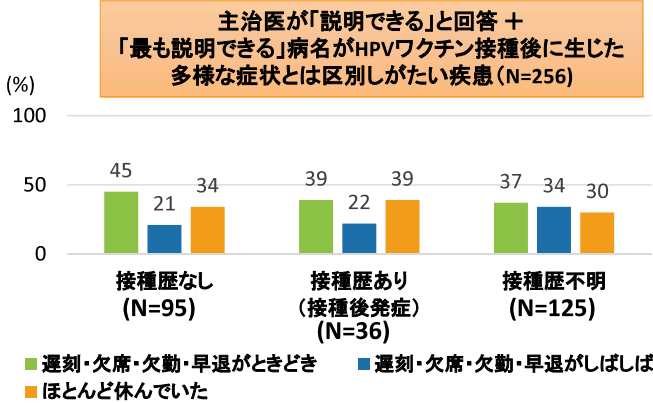
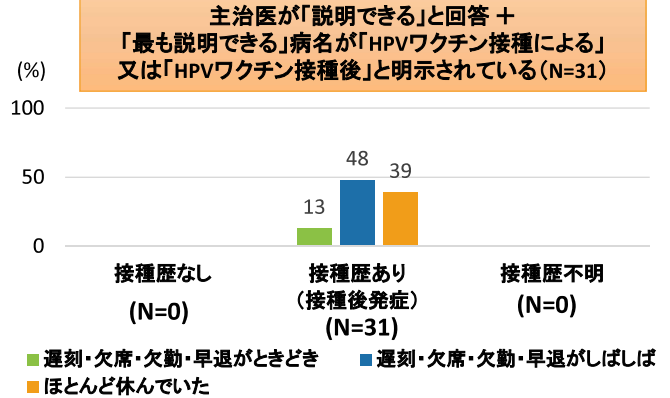
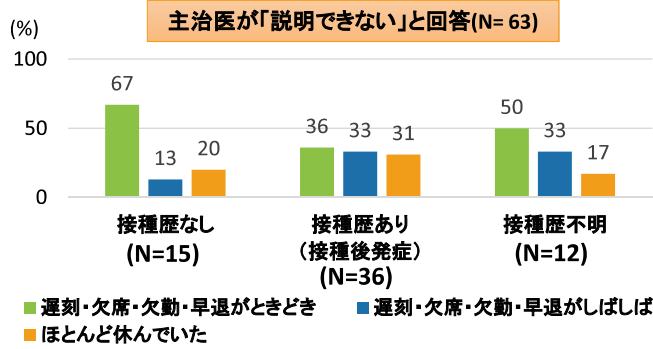


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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)

就学・就労状況

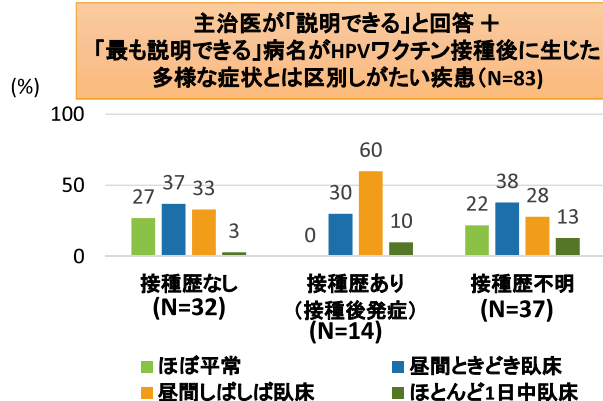
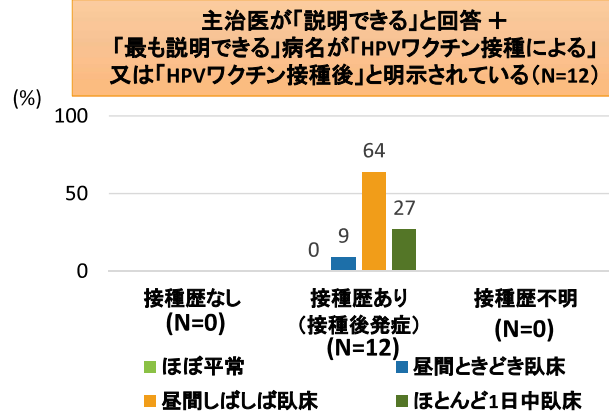
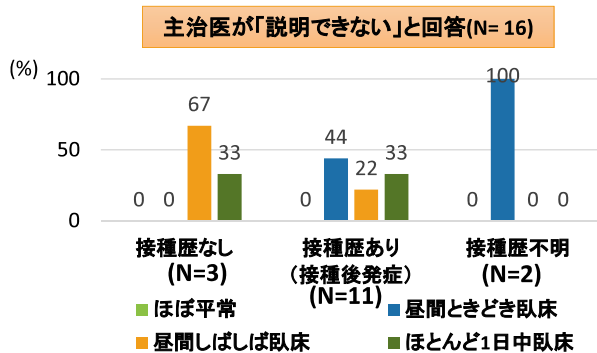


グラフ中の割合(%)は、各症状の有無が「不明」を除いた者を分母として算出。

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。

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）



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。

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。

【「多様な症状」の内容(症状の種類)】

- 「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」で同程度の割合で見られる症状と、「接種後発症」で割合が高い症状があった。
- 「年齢別」「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。

* 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】

- 「接種後発症」と「接種歴なし」の有する症状の数については、「年齢別」「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。

* 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

平成28年12月26日 副反応検討部会における追加分析指示事項

3 症状の数が10以上である者の傷病名の分布

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)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	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)

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
	ミオクローヌス		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	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

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

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	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
	機能的運動障害		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

【小括】 3

症状の数が10以上である者の傷病名の分布

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。

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)	- 起立性調節障害 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)

()内は、当該傷病名を報告した診療科数。 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。

^{*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)「E群：接種歴不明」の接種率

2)接種から発症までの期間(女子接種者のみ)

3)症状の数

女子、発症時年齢12歳以上

前回資料

HPVワクチン接種歴がなく「多様な症状」を有する
推計患者数 及び 期間有訴率(2015年7月～12月)

取り扱い①				取り扱い②			
多様な症状の 推計患者数		期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]	多様な症状の 推計患者数		期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]
(A) 接種歴なし							
12歳	7	538,560	1.3	30	538,560	5.6	
13歳	13	547,674	2.4	94	547,674	17.2	
14歳	18	529,181	3.4	126	529,181	23.8	
15歳	9	326,595	2.8	109	326,595	33.4	
16歳	4	148,324	2.7	32	148,324	21.6	
17歳	0	142,375	0	30	142,375	21.1	
18歳	9	105,868	8.5	35	105,868	33.1	
12～18歳	66	2,338,577	2.8	477	2,338,577	20.4	
(A) 接種歴なし + (E) 接種歴不明							
12歳	11	538,560	2.0	45	538,560	8.4	
13歳	13	547,674	2.4	141	547,674	25.7	
14歳	25	529,181	4.7	244	529,181	46.1	
15歳	22	326,595	6.7	216	326,595	66.1	
16歳	14	148,324	9.4	155	148,324	104.5	
17歳	8	142,375	5.6	160	142,375	112.4	
18歳	18	105,868	17.0	95	105,868	89.7	
12～18歳	120	2,338,577	5.1	1,081	2,338,577	46.2	

* 2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積接種者数及び未接種者数。(厚生労働省提供資料を利用。詳細は別紙参考資料参照)

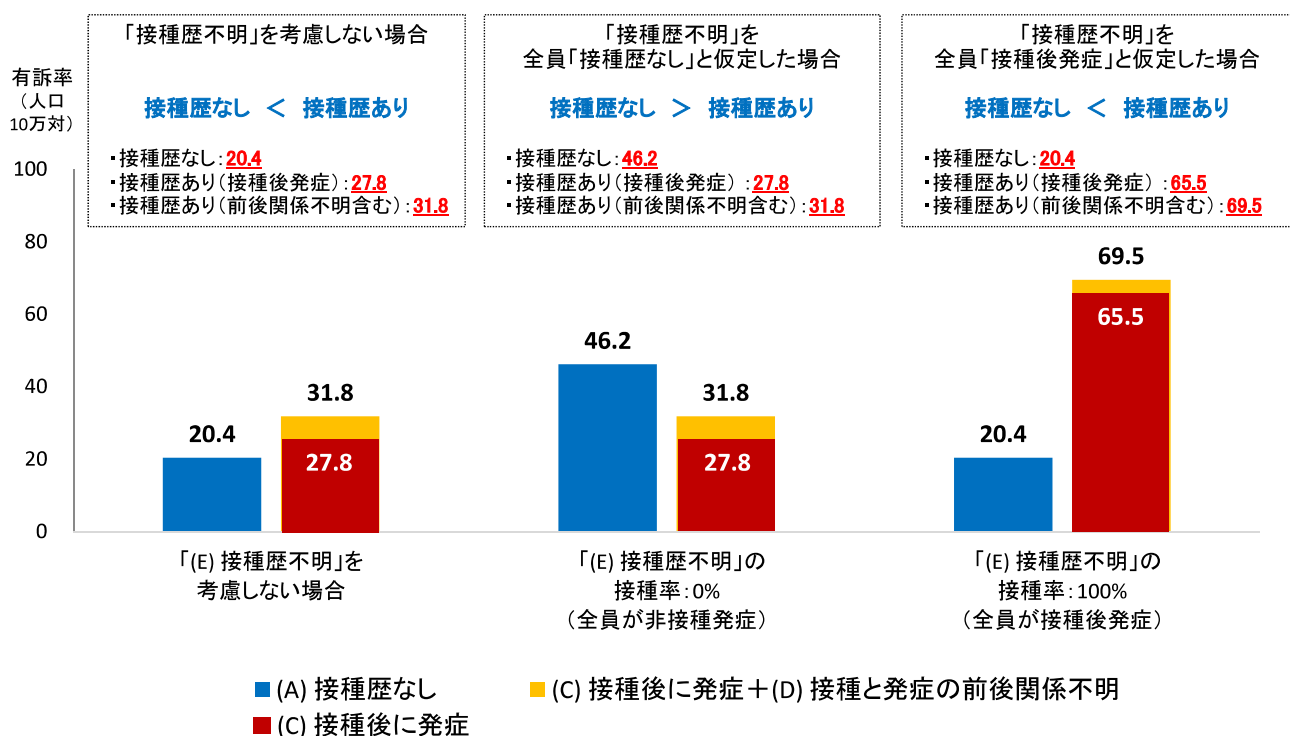
HPVワクチン接種後に発症し、「多様な症状」を有する
推計患者数 及び 期間有訴率(2015年7月～12月)

取り扱い①				取り扱い②		
多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]		多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]
(C) 接種後に発症						
12歳	0	540	0	0	540	0.0
13歳	0	4,026	0	0	4,026	0.0
14歳	14	34,619	40.4	21	34,619	60.7
15歳	22	245,805	9.0	31	245,805	12.6
16歳	126	425,476	29.6	168	425,476	39.5
17歳	107	434,325	24.6	150	434,325	34.5
18歳	43	457,532	9.4	114	457,532	24.9
12～18歳	291	1,602,323	18.2	445	1,602,323	27.8
(C) 接種後に発症 + (D) 接種と発症の前後関係不明 + (E) 接種歴不明						
12歳	4	540	740.7	15	540	2777.8
13歳	0	4,026	0.0	47	4,026	1167.4
14歳	21	34,619	60.7	142	34,619	410.2
15歳	35	245,805	14.2	146	245,805	59.4
16歳	140	425,476	32.9	316	425,476	74.3
17歳	120	434,325	27.6	303	434,325	69.8
18歳	52	457,532	11.4	174	457,532	38
12～18歳	353	1,602,323	22.0	1,113	1,602,323	69.5

* 2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積接種者数及び
未接種者数。(厚生労働省提供資料を利用。詳細は別紙参考資料参照)

4-1) 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)

「(E) 接種歴不明」の接種率を0%～100%に変化させた場合



【小括】 4 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

1) 「E群:接種歴不明」の接種率

接種歴不明例の取り扱い方により、有訴率が

A群:接種歴なし < C群:接種後発症 にも

A群:接種歴なし > C群:接種後発症 にもなった

平成28年12月26日 副反応検討部会における追加分析指示事項

4 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

1) 「E群:接種歴不明」の接種率

2) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)

3) 症状の数

HPVワクチン接種後に発症し、「多様な症状」を有する 推計患者数 及び 期間有訴率(2015年7月～12月)

取り扱い①				取り扱い②		
多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]		多様な症状の 推計患者数	期間有訴率の 分母*	期間有訴率 [人口10万人 あたり]
(C) 接種後に発症				直近接種～発症の期間を 限定した場合(次項)		
12歳	0	540	0	0	540	0.0
13歳	0	4,026	0	0	4,026	0.0
14歳	14	34,619	40.4	21	34,619	60.7
15歳	22	245,805	9.0	31	245,805	12.6
16歳	126	425,476	29.6	168	425,476	39.5
17歳	107	434,325	24.6	150	434,325	34.5
18歳	43	457,532	9.4	114	457,532	24.9
12～18歳	291	1,602,323	18.2	445	1,602,323	27.8
(C) 接種後に発症 + (D) 接種と発症の前後関係不明 + (E) 接種歴不明						
12歳	4	540	740.7	15	540	2777.8
13歳	0	4,026	0.0	47	4,026	1167.4
14歳	21	34,619	60.7	142	34,619	410.2
15歳	35	245,805	14.2	146	245,805	59.4
16歳	140	425,476	32.9	316	425,476	74.3
17歳	120	434,325	27.6	303	434,325	69.8
18歳	52	457,532	11.4	174	457,532	38
12～18歳	353	1,602,323	22.0	1,113	1,602,323	69.5

* 2015年10月1日時点での、性・年齢階級別推計累積接種者数及び
未接種者数。(厚生労働省提供資料を利用. 詳細は別紙参考資料参照)

4-2) 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

【小括】 4 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

2) 接種から発症までの期間(女子接種者のみ)

「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ヵ月以内」「3ヵ月以内」「1ヵ月以内」と短くするに従って、
有訴率は減少し(1ヵ月以内では約1/3)、「接種歴なし」よりも低くなる
場合があった。

平成28年12月26日 副反応検討部会における追加分析指示事項

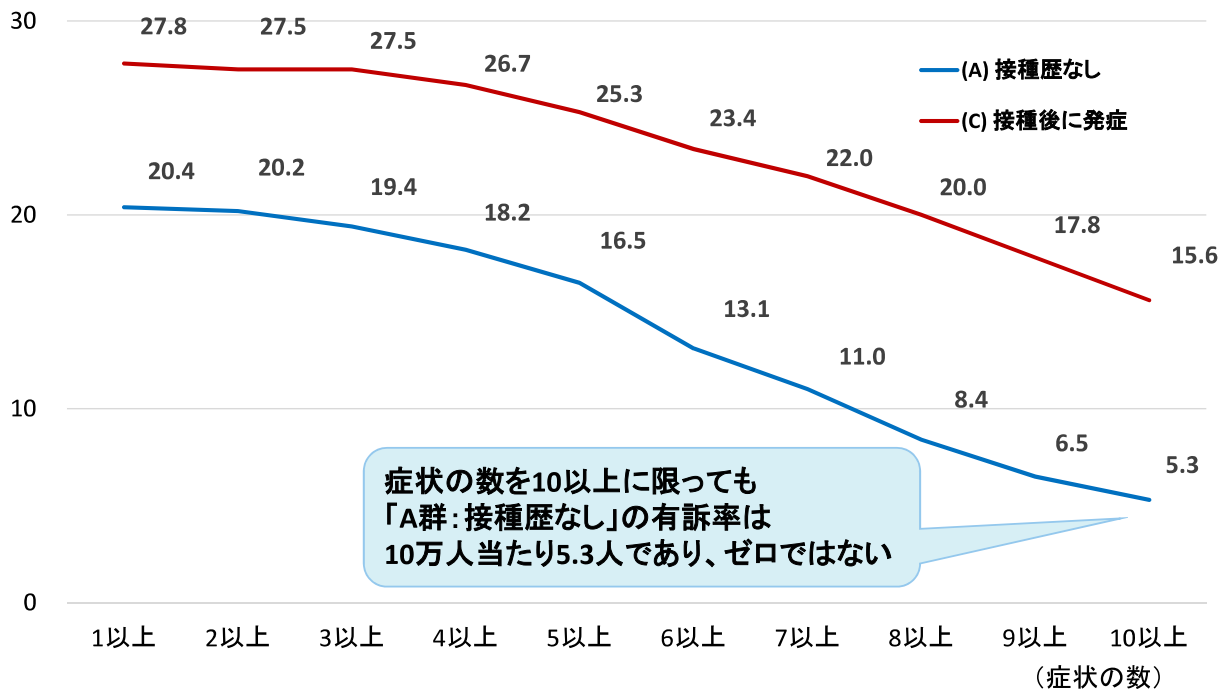
4 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

- 1)「E群:接種歴不明」の接種率
- 2)接種から発症までの期間(女子接種者のみ)
- 3)症状の数

4-3) 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)

症状の数ごとにみた場合

有訴率(人口10万対)



【小括】 4 有訴率に影響しうる要因を考慮した分析

3) 症状の数

- 症状の数を多くすると、有訴率は低くなった。
- 症状の数を多くしても、
「C群: 接種後発症」の有訴率は、「A群: 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、
「A群: 接種歴なし」の有訴率は、10万人当たり5.3人であり、
ゼロではなかった。

疫学調査(祖父江班) 追加分析結果について (まとめ)

【「多様な症状」の内容(症状の種類)】

- ① 「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が「年齢別」「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。

* 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】

- ② 「接種後発症」と「接種歴なし」の有する症状の数については、
「年齢別」「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。

* 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

【有訴率に影響しうる要因を考慮した分析】

- ③ 「接種歴不明」の取り扱い方によって、「接種歴あり」と「接種歴なし」との間で、
「多様な症状」の有訴率(10万人あたり患者数)が逆転する場合があった。
- ④ 「接種後発症」と報告された患者について、「直近接種～発症」の間を、「1年以内」「6ヵ月以内」「3ヵ月以内」「1ヵ月以内」と短くするに従って、有訴率は減少し(1ヵ月以内では約1/3)、
「接種歴なし」よりも低くなる場合があった。
- ⑤ 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、有訴率は減少するものの、
「接種歴なし」においても、10万人あたり5.3人存在すると推定された。

疫学調査(祖父江班) 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。

疫学調査(祖父江班) 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。

- 「接種歴なし」と「接種歴あり」の年齢分布が極端に異なること
- 種々のバイアス(偏り)が存在すること

疫学調査(祖父江班) 結論

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、一定数存在した。

症例フォローアップ調査

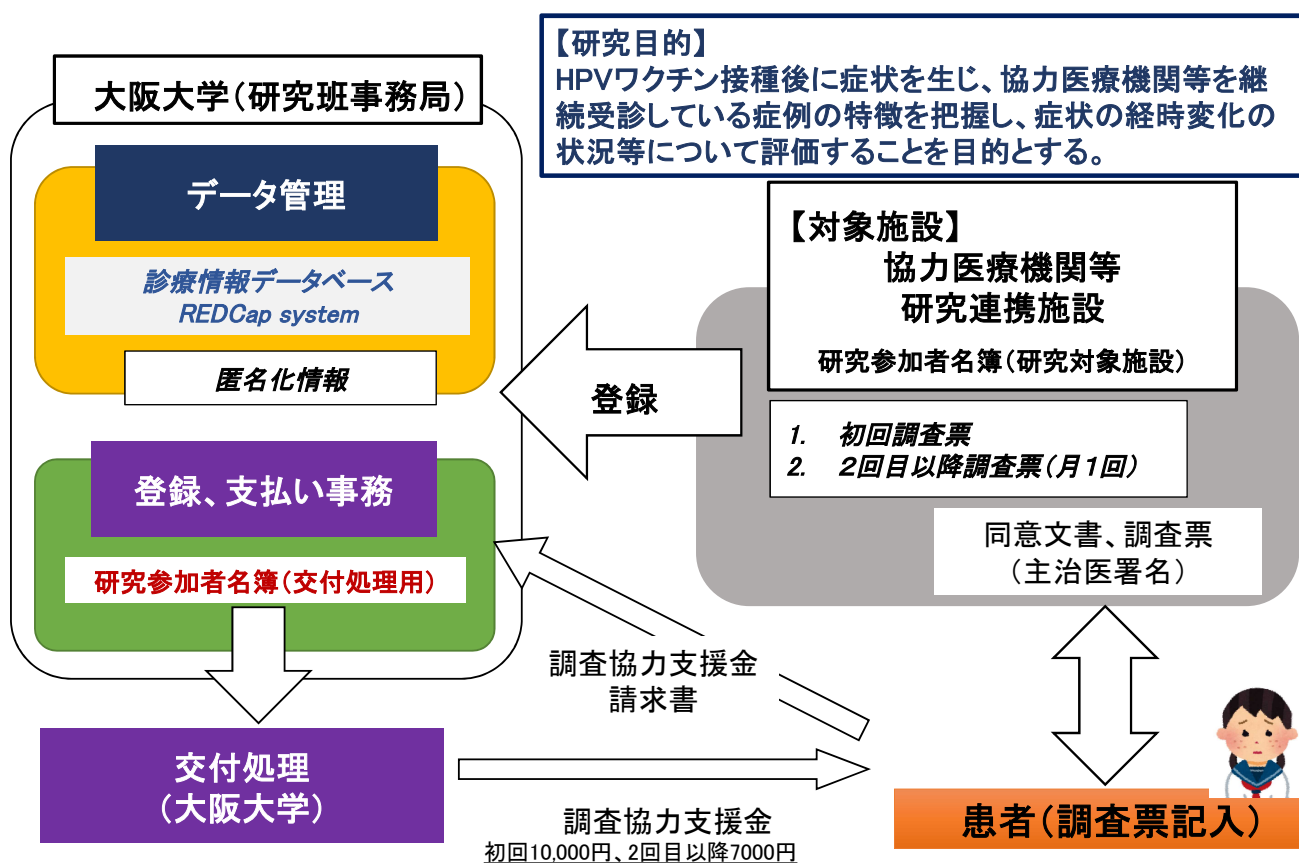
ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンに係る診療体制における
協力医療機関等を受診している方を対象とした調査研究

ー進捗状況報告ー

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

研究代表者: 祖父江友孝(大阪大学大学院医学系研究科教授)

症例フォローアップ調査 概要



症例フォローアップ調査 対象施設/対象者

1 対象施設

1) 協力医療機関等

・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厚生労働省指定の協力医療機関
(85施設92診療科:H29年7月1日時点)

・協力医療機関と同様に、積極的にHPVワクチン接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2) 研究連携施設

・協力医療機関等と連携してHPV接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2 対象者

1) 組み入れ基準 (以下の①～③を満たす症例)

年齢制限なし

- ① 過去にHPVワクチンの接種歴がある。
- ② HPVワクチンの接種以降に、以下のいずれかの症状※を1つ以上有する。
ア) 疼痛(感覚の障害を含む) イ) 運動機能障害 ウ) 自律神経失調様症状 エ) 認知機能の障害
オ) ア)～エ)以外の神経又は運動機能症状
- ③ ②の症状のため、協力医療機関等を現在受診中の者(研究連携施設に受診中で、定期的に協力医療機関を受診している者も含む。)

※ 症状の具体例

1. 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
2. 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
3. 自律神経失調症状 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
4. 認知機能障害 記憶力低下、学習能力の低下、集中困難など

2) 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)によることが明らかな場合。

症例フォローアップ調査の経過

年	月	内容
2015	10/30	大阪大学(研究班事務局)における倫理審査委員会で承認。研究開始 (2015～17年度の3年計画)
2015	12/17	研究班から、 <u>厚生労働省指定の協力医療機関に対し調査依頼状送付</u> あわせて、 <u>厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本病院会、全日本病院協会に</u> <u>研究協力依頼(事務連絡)発出</u>
2015 2016	12/23 1/27	研究班において、 <u>協力医療機関等向けの説明会</u> (第一回、第二回)開催
以降、各対象施設において倫理審査を実施し、承認が得られた施設から随時患者登録 大阪大学(研究班事務局)ホームページ上にて調査研究への参加手続き及び申請書(ダウンロード)様式の案内		
2016	5/26 9/20	<u>厚生労働省から再周知</u> 厚生労働省で実施した副反応疑い報告追跡調査において、未回復であった症例及び新規に 副反応疑い報告をした医療機関に対し、調査の再周知
回答に不備等がある施設に研究班から適宜問合せ		
2017	7/8-9	症例フォローアップ調査参加施設意見交換会
2017	7/31	記入漏れ等への回答含めデータロック

自己記入式調査票（質問紙票、初回／2回目以降用）

初回用（質問紙票）

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票（初回登録用質問票、改訂版）

様式 FW_Q0

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）」「入院あり」「入院なし」の2種類の用紙があります。「初回登録用」は1回のみご記入いただき、2回目以降は必要に応じて「入院あり」か「外来通院用」のいずれかにご記入ください。受診後に保ちます。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。

- 接種ワクチン名：「サーベックス」、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。
- 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、空欄のままご記入ください。
- 現在（過去1ヶ月間を振り返って）の症状についてア～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期間をご記入ください。
- 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。
- ワクチン接種後に生じた症状が現在も残っている（なくなった）状態があれば、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、それぞれの症状が現れたおおよその期間をご記入ください。
- 過去1ヶ月間から受けた診断、その治療機関名、および受診期間についてご記入ください。
- 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、ある場合はその期間をご記入ください。
- 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。
- ワクチン接種後、就学・就労や日常生活の支障を受けたことがあった場合は、過去1ヶ月以上続いたことがありましたか？あった場合は、内容（病気の名称、症状の種類、その症状が現れた時期（年齢）、継続期間、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。

10. 経歴表の記入にあたっては、ご家族の構成（本人以外、父母、兄弟姉妹等）と病歴（慢性の病気）についてご記入ください。

（記入例）	本人との関係	年齢および性別	病歴の有無（病名）	発症年齢	症状持続期間
父	①生年（45歳）②性別 ③性別	①なし ②あり（高血圧）	38歳	7年0ヶ月	
母	①生年（42歳）②性別 ③性別	①なし ②あり（糖尿病）	32歳	10年9ヶ月	
姉	①生年（20歳）②性別 ③性別	①なし ②あり（腰痛）	18歳	2年0ヶ月	

12. 調査票の内容について、担当医（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に署名（サインまたは捺印）をもらってください。

2回目以降用（質問紙票、入院有／無）

入院あり

様式 FW_Q1

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票（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・注射薬および手術以外の治療などについては、担当医（主治医）にお尋ねいただいでご記入ください。2回目以降は必要に応じて「入院用」か「外来通院用」のいずれかにご記入ください。受診後に保ちます。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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 現在受けている治療（内服薬、注射薬、手術以外の治療、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。
- 現在の入院状況、入院期間についてお答えください。
- 入院のきっかけとなった症状を質問し、ア～ホの中からお選びください。
- 入院中に受けた、あるいは受けている治療（内服薬、注射薬、手術以外の治療、手術など）について、当てはまるものを記載してください。
- 入院により、症状は悪化しましたか？ 選択肢（痒痒改善、少し良くなった、変わらない、悪くなった）よりお選びください。
- 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、数字をお答え下さい。
- 調査票の内容について、担当医（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に署名（サインまたは捺印）をもらってください。

入院なし

様式 FW_Q2

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票（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・注射薬および手術以外の治療などについては、担当医（主治医）にお尋ねいただいでご記入ください。2回目以降は必要に応じて「入院用」か「外来通院用」のいずれかにご記入ください。受診後に保ちます。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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 現在受けている治療（内服薬、注射薬、手術以外の治療、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。
- 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、数字をお答え下さい。
- 調査票の内容について、担当医（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に署名（サインまたは捺印）をもらってください。

自己記入式調査票（質問紙票/回答票）抜粋

継続的な就学・就労への支障の程度

初回用（質問紙票）

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。

初回用（回答票）

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
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
3 ほとんど休んでいた	平成	年	月頃	～	平成	年

2回目以降用（質問紙票）

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。

2回目以降用（回答票）

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
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
3 ほとんど休んでいた	平成	年	月頃	～	平成	年

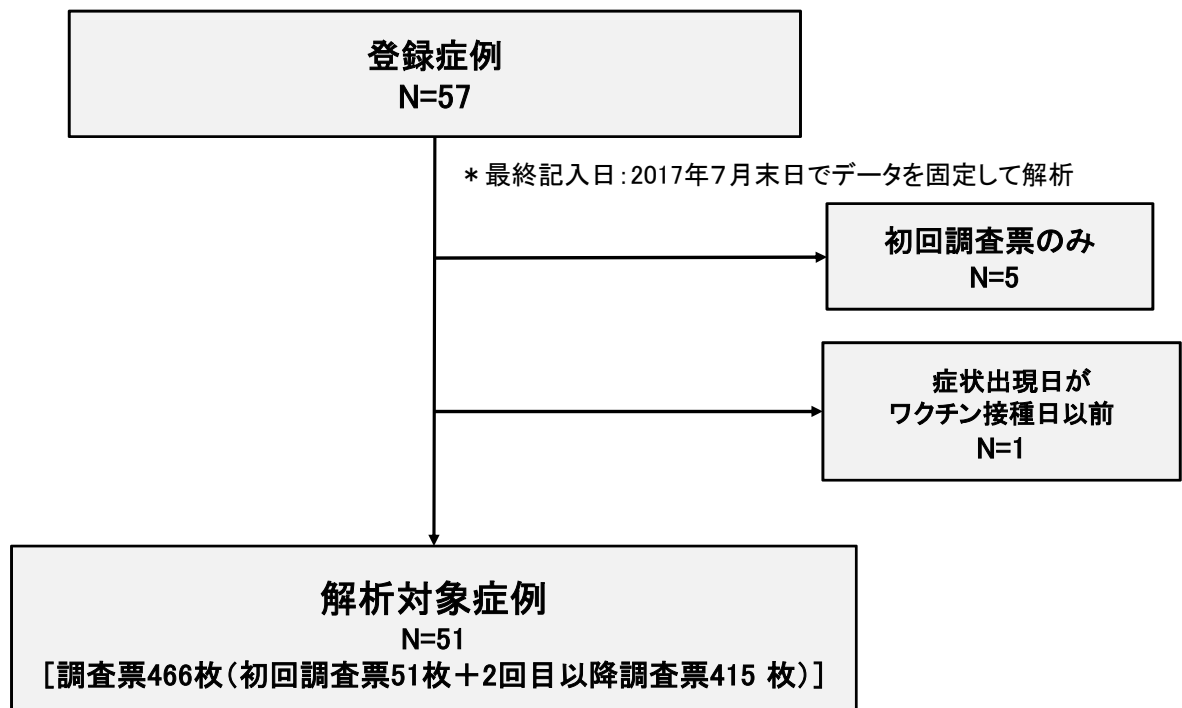
現在の病気の状態（1～10）

初回用・2回目以降用共通（質問紙票/回答票共通）

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。

解析対象者設定フロー

- ◆ 登録年月日: 2015年12月～2017年3月
- ◆ 追跡期間(月): 2～14ヵ月(平均: 9.1ヵ月)
- ◆ 解析対象: 51例、調査票: 466枚(初回調査票51枚+2回目以降調査票415枚)



解析対象: 51例、調査票: 466 枚

<調査票入力状況(2017年7月末現在)>

	調査票枚数 (初回含む)	2016/3以前	2016/4	2016/5	2016/6	2016/7	2016/8	2016/9	2016/10	2016/11	2016/12	2017/1	2017/2	2017/3	2017/4	2017/5	2017/6	2017/7
1	10						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
2	5						1	2	3	4	5			1	2	3	4	5
3	5						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4	8						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
5	11					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
6	12					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
7	5						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8	9						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
9	6						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
10	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
11	10						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
12	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13	10	1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
14	10					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
15	5						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
16	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
17	2						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
18	10				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
19	8						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
20	8						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
21	11				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
22	4						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
23	2											1	2	3	4	5	6	7
24	14				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
25	13					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
26	11								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
27	2	1							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
28	12		1		2			3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
29	5				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
30	5										1	2	3	4	5	6	7	8
31	6						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
32	3						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
33	9								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
34	7								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
35	14				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
36	8						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
37	13						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
38	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
39	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
40	11						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
41	13						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
42	8						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
43	13						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
44	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
45	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
46	11						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
47	12				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
48	9						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
49	12						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
50	9								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
51	11						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

- ・ 表中の色塗りセルの数字は、患者ごとの調査票提出回数(月1回)を示す。
- ・ 調査票提出回数の数字の記入がない月は、患者都合により提出のなかった月。
- ・ 2015年12月～2016年3月の期間に記入された旧版の調査票のうち、新版で再提出されたものについて記入日を「2016年3月以前」として解析対象に組み入れた。
- ・ 診察の間隔が2ヵ月以上ある場合は、1ヵ月1回として複数月分の調査票をまとめて提出することを可能としている。そのため、2017年7月以前の調査票も、今後提出される可能性あり。

1施設当たりの登録症例数 N=51

1施設当たりの 登録症例数	施設数	症例数 N(%)
17	1	17(33.3)
9	1	9(17.6)
6	1	6(11.8)
4	1	4(7.8)
2	4	8(15.7)
1	7	7(13.7)
	15*	51(100.0)

* 13都道府県内の15施設(厚生労働省指定の協力医療機関以外も含む)

解析の内容 1 〈初回調査票の集計〉

【解析対象51例(15施設)の初回調査票に関する解析】

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
- ④HPVワクチン接種後初回調査票記入時までに受けた診断病名

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
- ⑧HPV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)

解析の内容 2 〈2回目以降調査票の分析〉

【解析対象51例(15施設)の2回目以降の調査票415枚(1例あたり平均8.1枚)に関する解析】

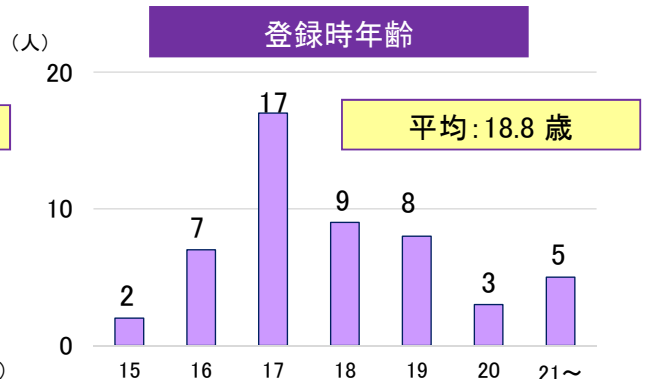
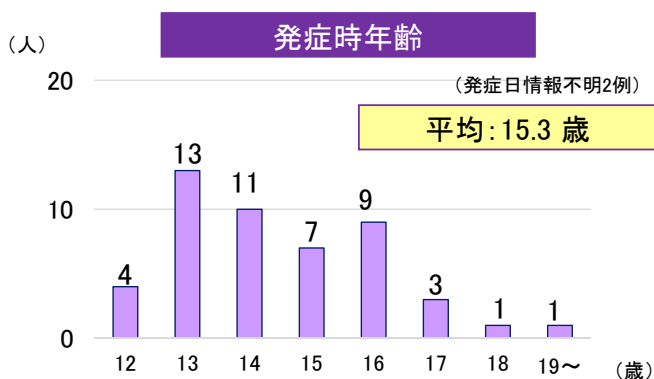
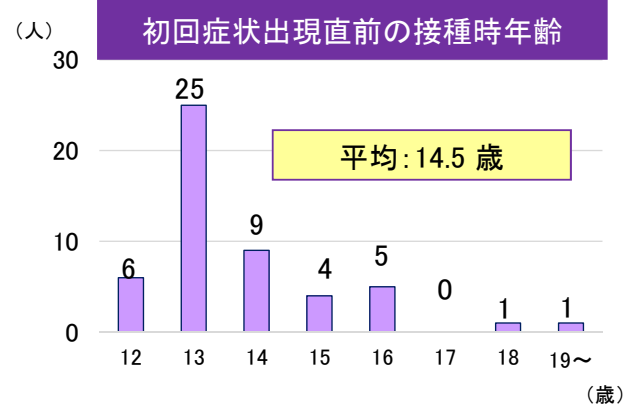
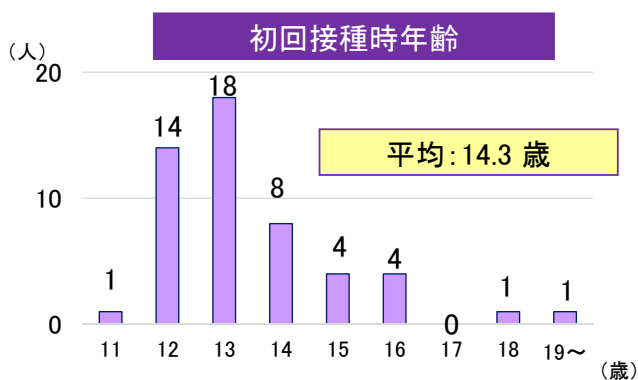
- ①「A:継続的な就学・就労への支障の程度」「B:現在の病気の状態(1-10)」の解析
- ②治療に関する検討:1施設当たりの登録症例数別に見た治療内容

1 〈初回調査票の集計〉

解析対象51例（15施設）の初回調査票に関する解析

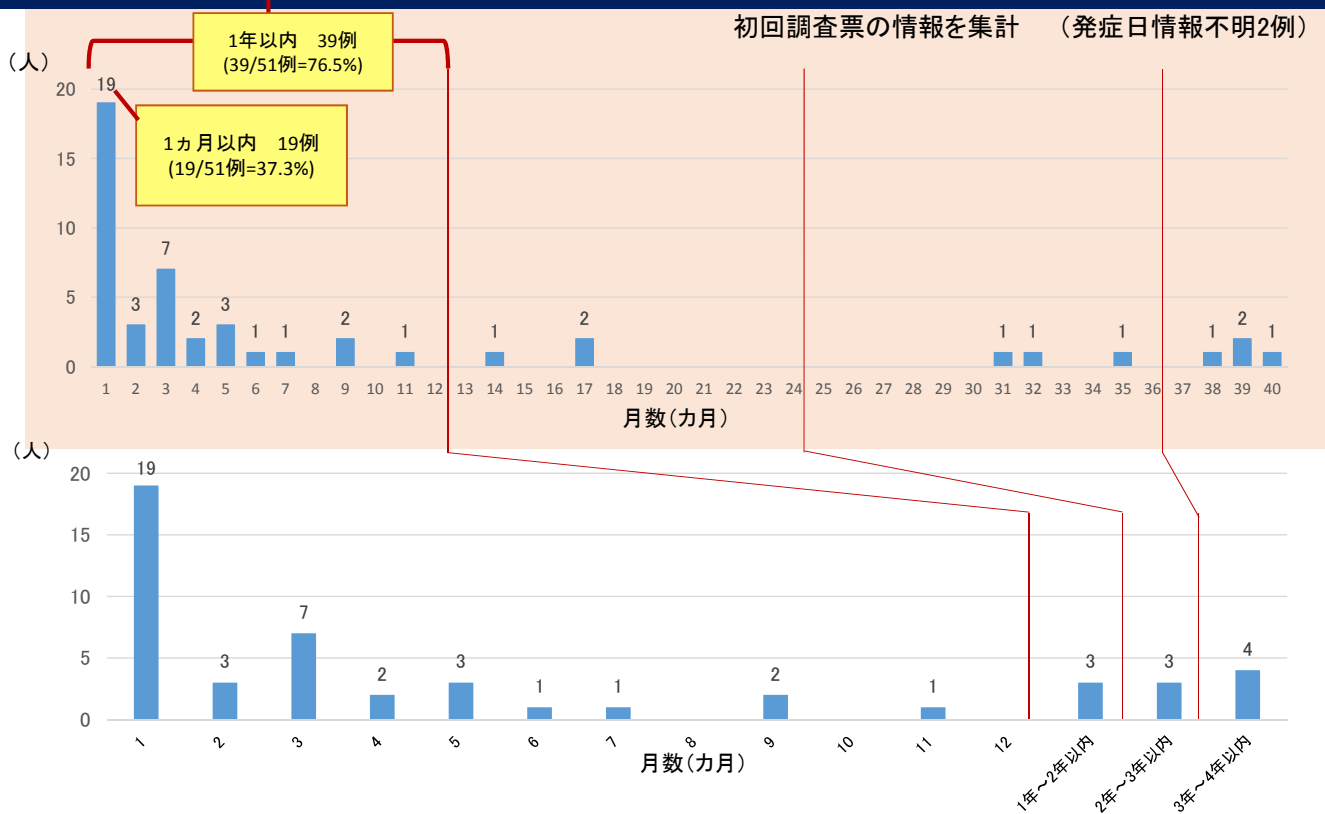
1-①初回接種時年齢、初回症状出現直前の接種時年齢 発症時年齢、登録時年齢 N=51

初回調査票の情報を集計



1-②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*

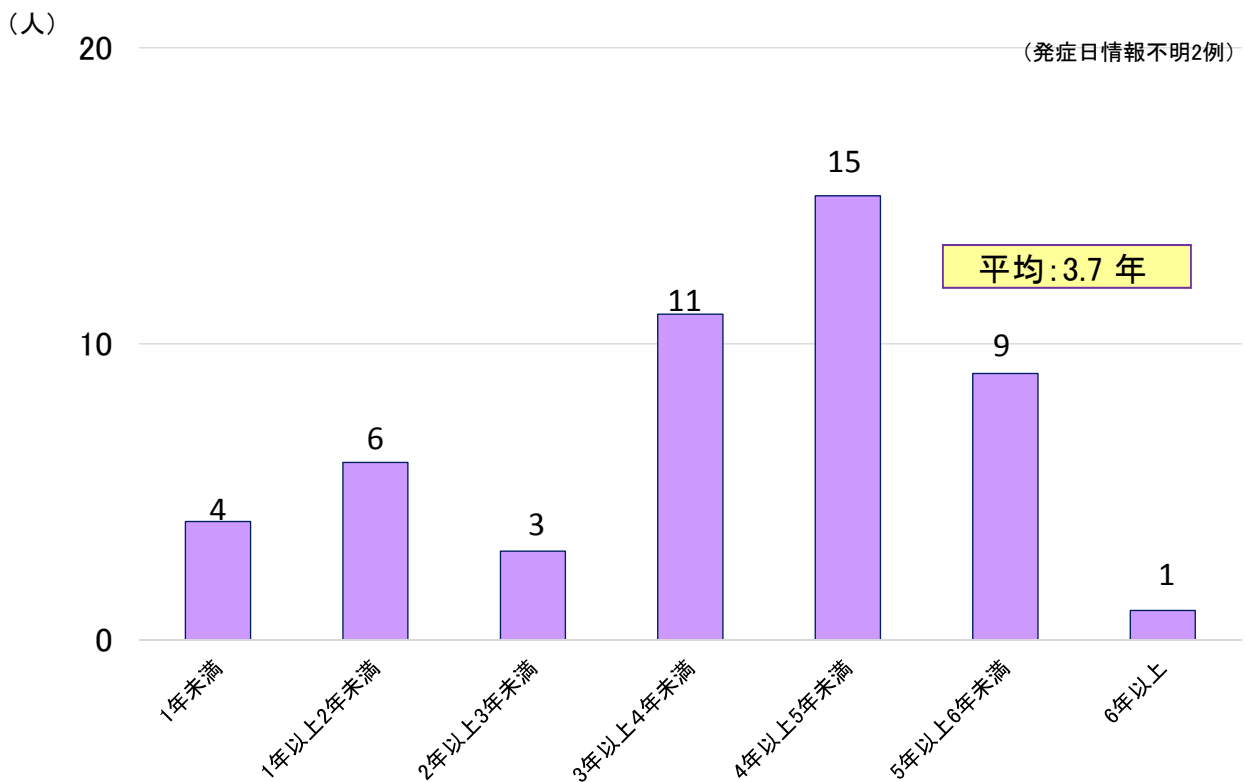
N=51



*最も早い症状出現日とそれ以前で最も近いHPVワクチン接種日の間の期間

1-③発症から登録までの期間 N=51

初回調査票の情報を集計



1-④ HPVワクチン接種後初回調査票記入時までに受けた診断病名*

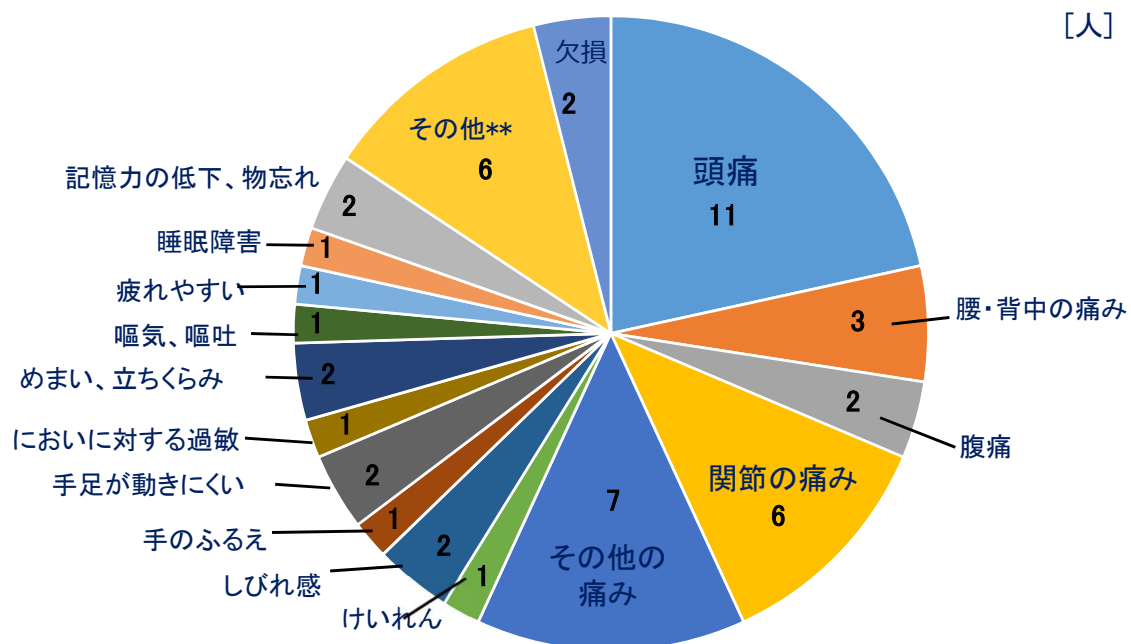
* 患者または保護者が、症状出現後から初回調査票記入時までに、
受診医療機関において医師から説明を受けた診断病名として記入したもの

診断病名(患者申告による)	全数(延べ) N=51	受診機関数(平均3.8施設)		
		0~2カ所 N=19	3~5カ所 N=17	6~10カ所 N=15
不明/原因不明/わからない等	36	1	6	29
HPVワクチン接種後の症状/副反応の/副作用	22	1	7	14
なし/異常なし/明らかな所見なし等	22	2	4	16
偏頭痛/頭痛/慢性頭痛	15	1	4	10
蕁麻疹/湿疹/アレルギー	13	0	2	11
全身倦怠感等	12	1	0	11
起立性調節障害	11	1	6	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	9	1	4	4
自己免疫性脳炎/脳症/脳炎後症候群等	7	1	1	5
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	60	10	26	24
計	251	24	72	155
1例当たりの平均診断病名数	4.9	1.3	4.2	10.3

初回調査票の情報を集計

1-⑤最もつらかった症状* N=51

初回調査票の情報を集計



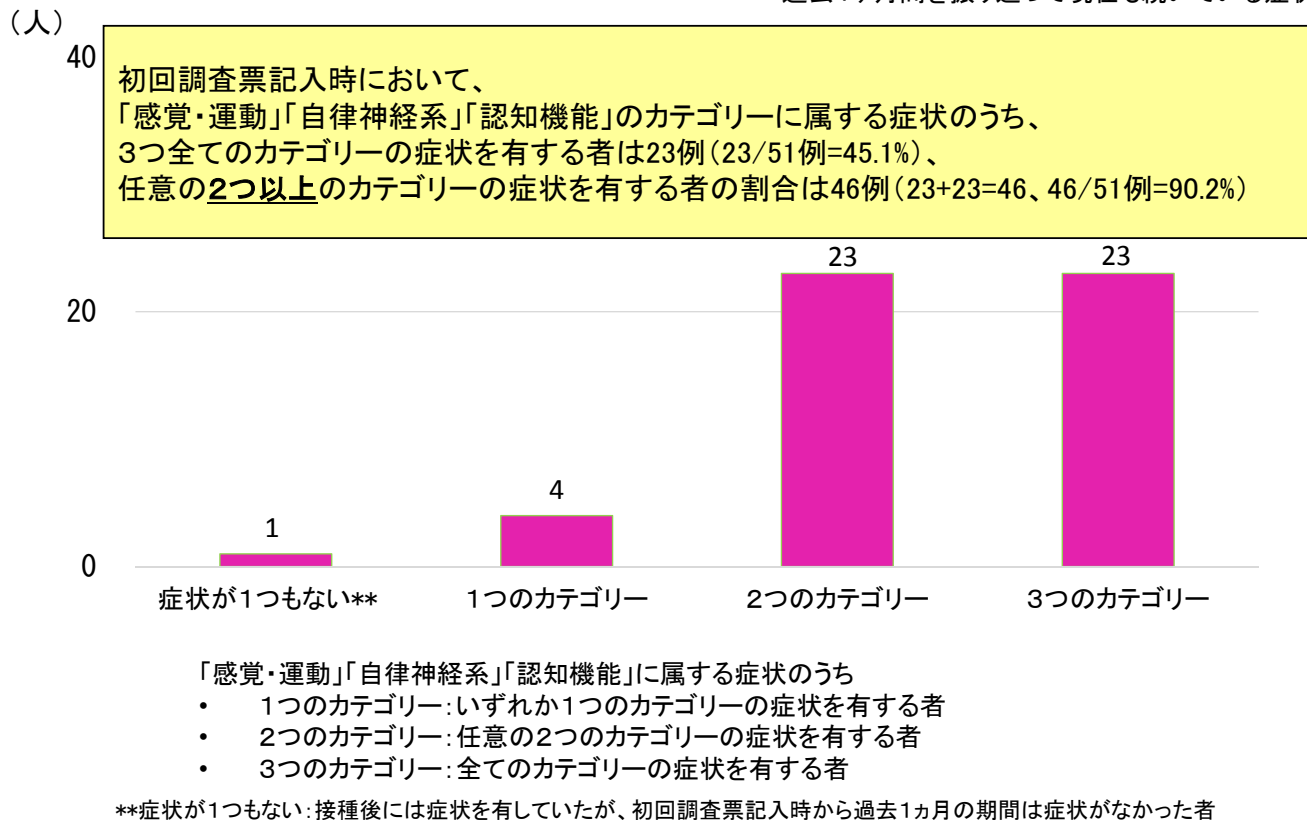
*過去1ヵ月間を振り返って最もつらかった症状

** 調査票の「その他」欄に記入した者

1-⑥症状*の組み合わせ N=51

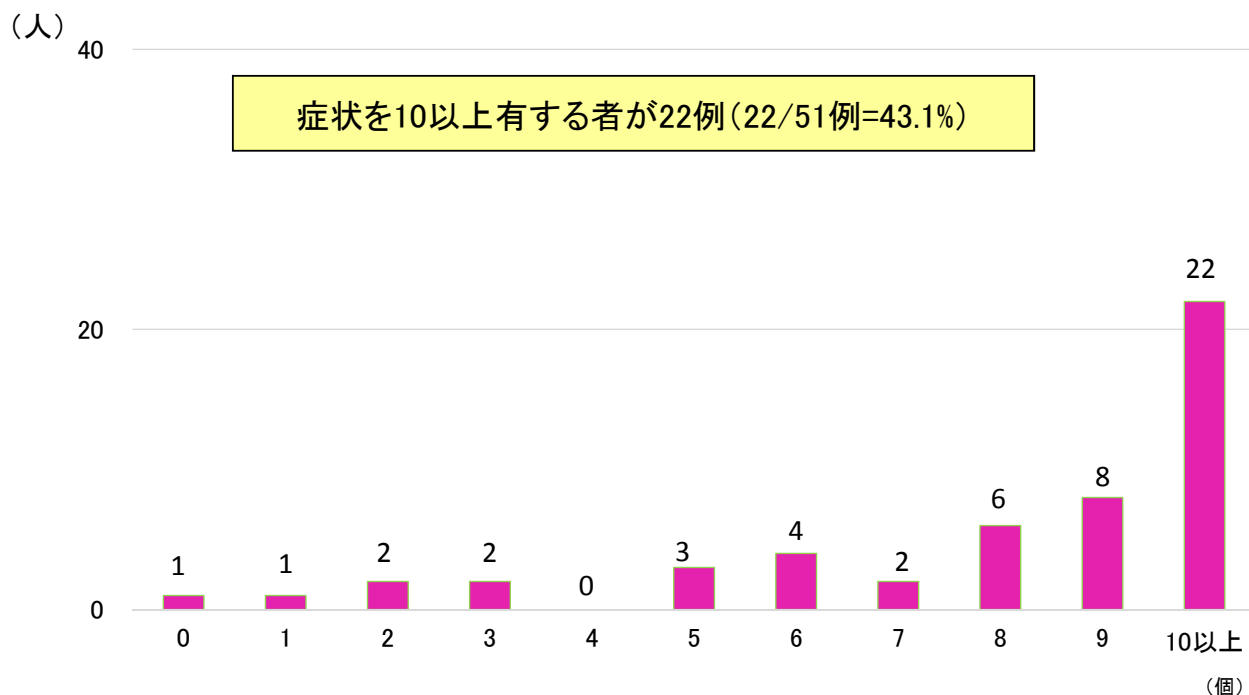
初回調査票の情報を集計

*過去1ヶ月間を振り返って現在も続いている症状



1-⑦症状*の数 N=51

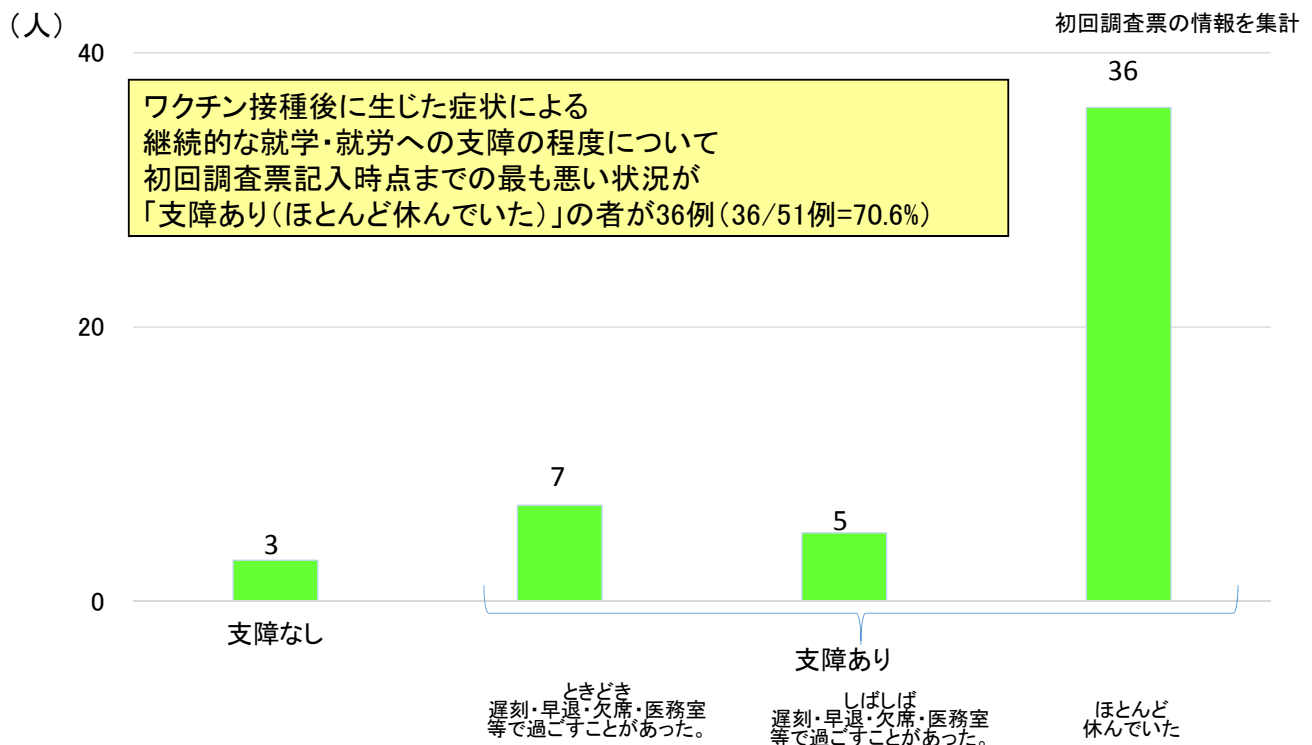
初回調査票の情報を集計



*過去1ヵ月間を振り返って現在も続いている症状

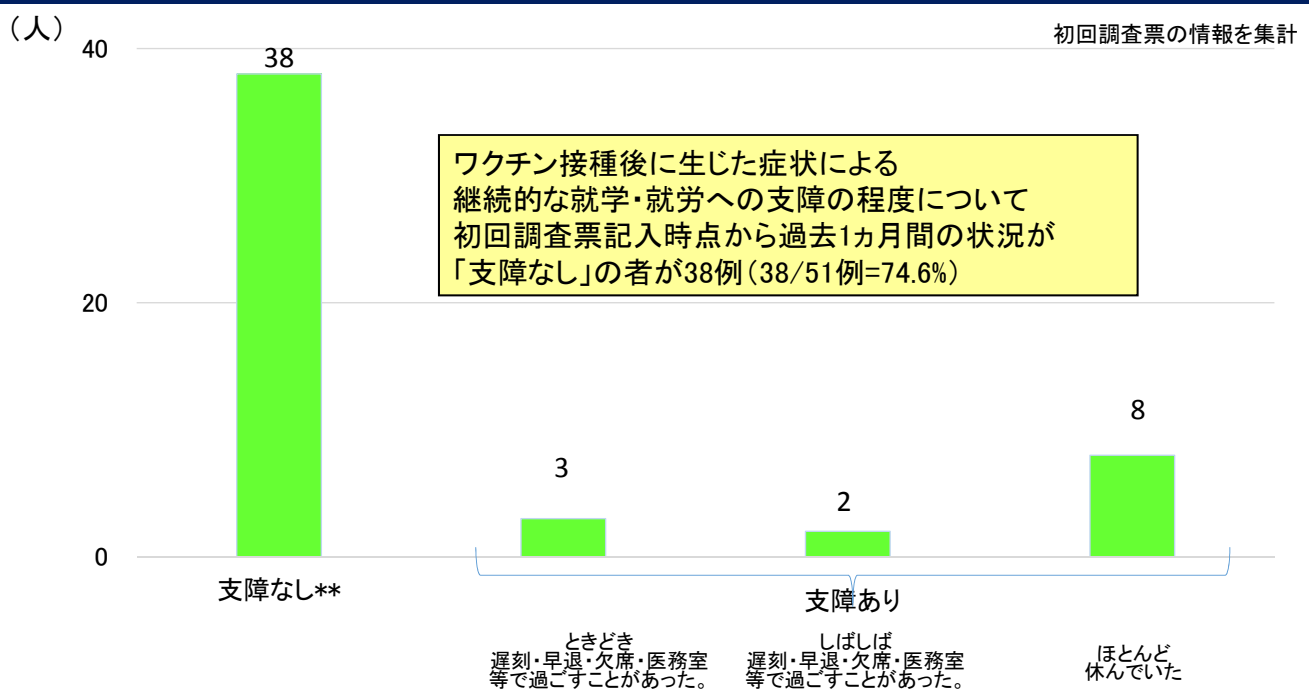
1-⑧HPVワクチン接種後に生じた症状による 継続的な就学・就労への支障の程度* N=51

* 初回調査票記入時点までの最も悪い状況



1-⑧HPVワクチン接種後に生じた症状による 継続的な就学・就労への支障の程度* N=51

* 初回調査票記入時点から過去1ヵ月間の状況



**支障なし:

初回調査票の「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」に回答された「支障あり」の期間からみて、初回調査票記入時からさかのぼった過去1ヵ月間は「支障なし」と判断した者。

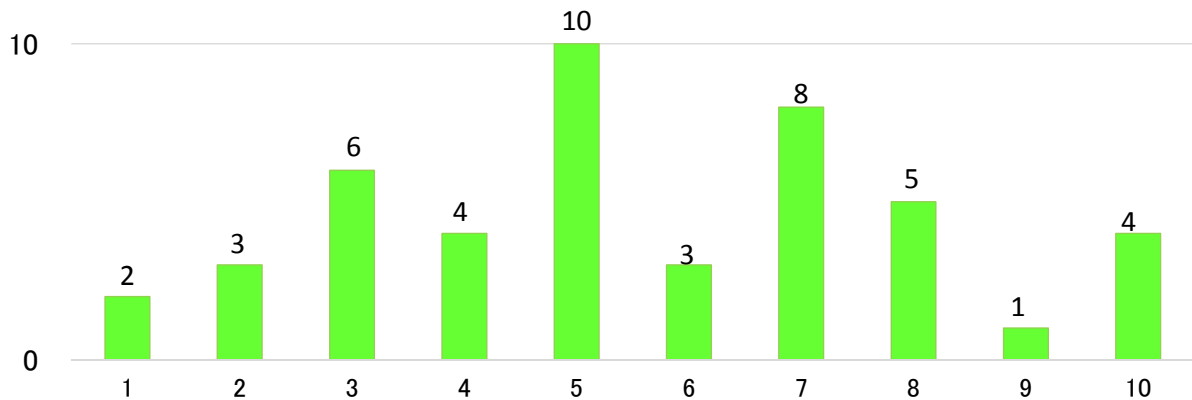
1-⑨現在の病気の状態(1-10)* N=51

初回調査票の情報を集計

(人)
20

(未記入5例)

現在の病気の状態(1-10)は
5が10例(10/51例=19.6%)と最も多かった



*ワクチン接種後に生じた症状による現在の病気の状態を、1～10までの数字に例えた場合の数値(10＝最も悪い状態)

1 〈初回調査票の集計〉小括

解析対象51例(15施設)の初回調査票に関する解析

基本特性項目(初回調査票のみに含まれる)

①平均年齢

初回接種時14.3歳、初回症状出現直前の接種時14.5歳、発症時15.3歳、登録時18.8歳

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

1か月以内37.3%、1年以内76.5%

③発症から登録までの期間 平均3.7年

④HPV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について

- ・ 症状出現後から初回調査票記入時までを受診した医療機関数 平均 3.8 施設
- ・ 1例当たりの平均診断病名数4.9(不明、なし等を含む)

変化を観察した項目(2回目以降の調査票にも含まれる)の初回分

⑤過去1ヶ月間を振り返って最もつらかった症状で多かったものは

頭痛11例、その他の痛み7例、関節の痛み6例

⑥「感覚・運動」「自律神経系」「認知機能」のカテゴリーに属する症状のうち

任意の2つ以上のカテゴリーに属する症状を有する者の割合は90.2%

⑦症状を10以上有する者は43.1%

⑧継続的な就学・就労への支障の程度について、

初回調査票記入時点までの

- ・ 最も悪い状況が「支障あり(ほとんど休んでいた)」の者が36例(70.6%)
- ・ 過去1ヵ月間の状況が「支障なし」の者が38例(74.6%)

⇒発症後最も悪い時に比べて、初回調査時には改善傾向にあった例が多く見られた(今後、詳細検討を予定)。

⑨現在の病気の状態(1-10)は5を中心に分布

2〈2回目以降調査票の解析〉

解析対象51例(15施設)の2回目以降の調査票415枚(1例あたり平均8.1枚)
に関する解析

症状等の経時変化の状況の評価(時系列解析)の概要

- 解析対象:51例、 2回目以降調査票総数:415枚
- 平均追跡期間:9.1ヵ月／1例当たり
- 観察項目:

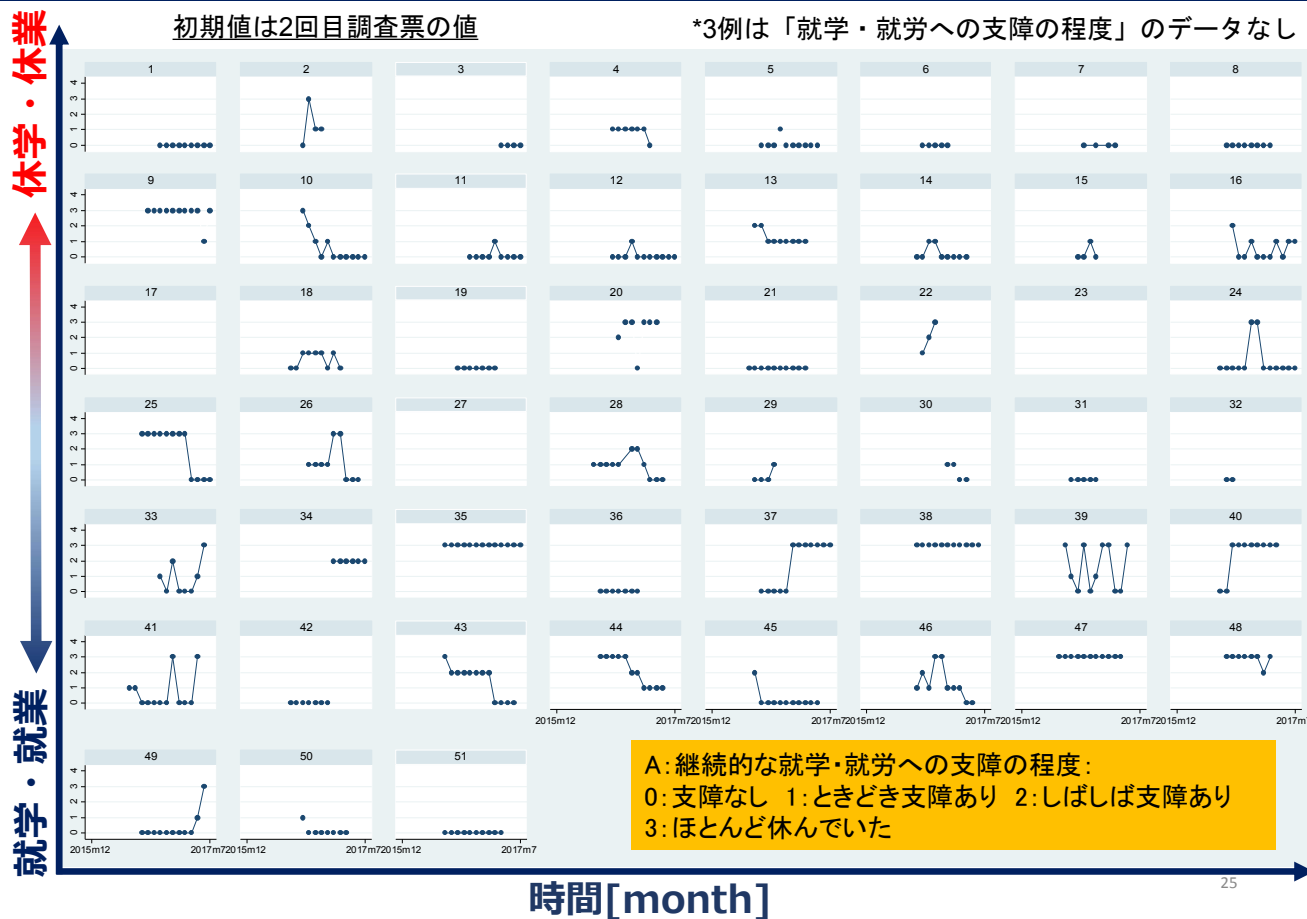
[2回目以降調査で収集している情報(項目)]

- ・(過去1ヵ月間を振り返った)現在の症状、最もつらかった症状
- ・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)
- ・現在の病気の状態(1-10)
- ・入院の状況(入院のみ)

- 変化を検討した項目:
 - A:継続的な就学・就労への支障の程度(対象者数:48)
 - B:現在の病気の状態(1-10)(対象者数:45)

2-① A:継続的な就学・就労への支障の程度*の変化

N=48*



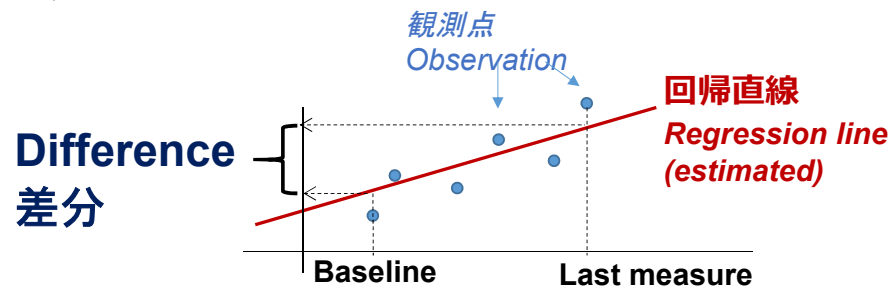
2-① B:現在の病気の状態(1-10)の変化

N=45*



解析手順

- 最小二乗法による回帰直線を求め、2回目調査票の値から最終調査票の値の推定値の差を算出する。



- 上記で得られた差分を、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)について、以下の基準で分類する。

A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化

改善: $\text{difference} \leq -0.5$
 不変または動揺: $-0.5 < \text{difference} < 0.5$
 悪化: $\text{difference} \geq 0.5$

B:現在の病気の状態(1-10)の変化

改善: $\text{difference} \leq -2$
 不変または動揺: $-2 < \text{difference} < 2$
 悪化: $\text{difference} \geq 2$

Bのカットオフ値に関する参考文献:

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

2-① A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化(回帰直線)N=48*

初期値は2回目調査票の値

*3例は「就学・就労への支障の程度」のデータなし



2-① B:現在の病気の状態(1-10)の変化(回帰直線) N=45*

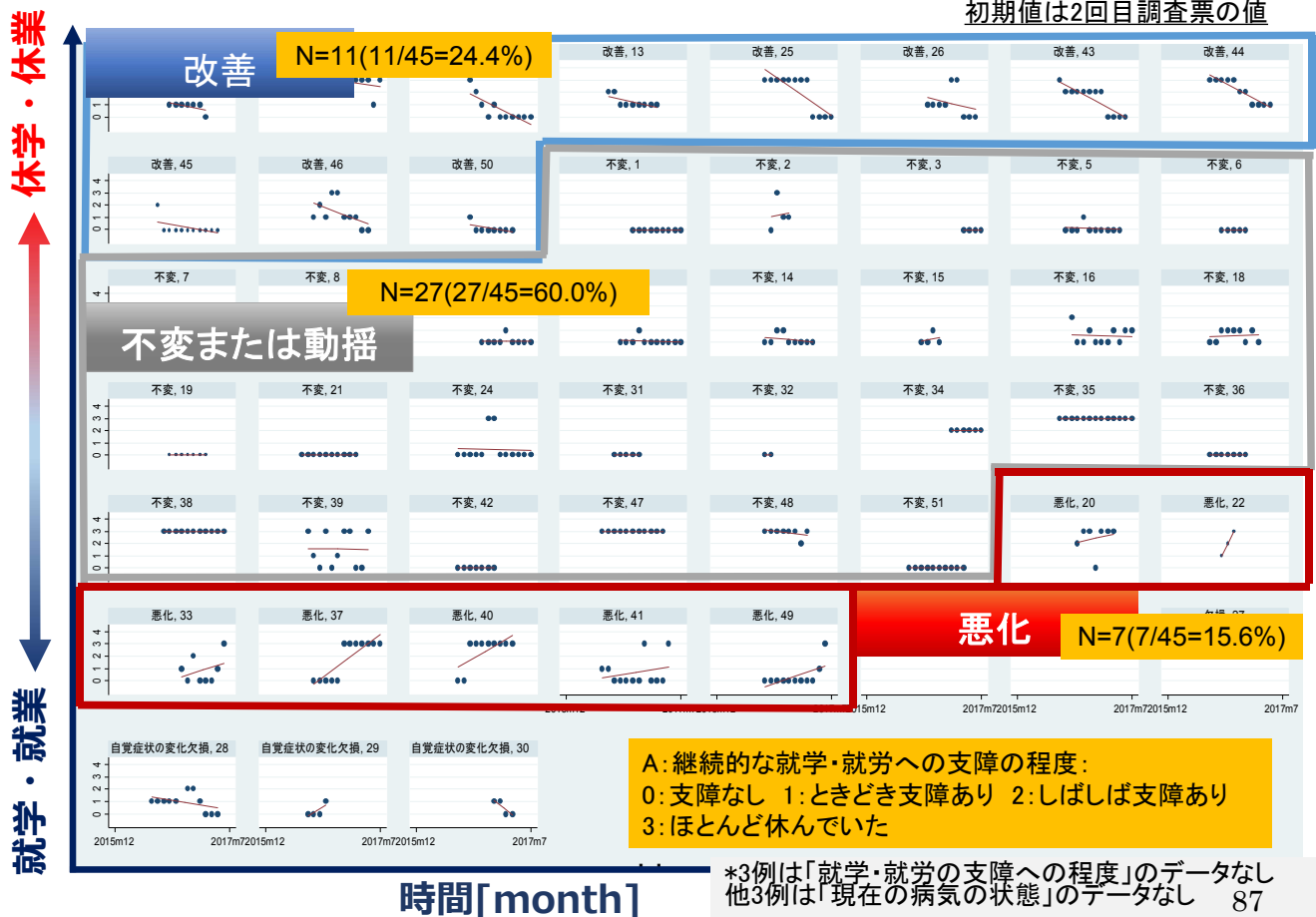
初期値は2回目調査票の値

*6例は「現在の病気の状態」のデータなし



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) N=45*

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3例は「現在の病気の状態」のデータなし

2-① B:現在の病気の状態(1-10)の変化(パターン) N=45*

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



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=45*

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3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(%)
17	1	17 (100.0)	5 (29.4)	8 (47.1)	4 (23.5)
9	1	9 (100.0)	3 (33.3)	6 (66.7)	0 (0.0)
6	1	5 (100.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)
2	4	8 (100.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (12.5)
1	7	6 (100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0.0)
	14	45 (100.0)	11 (24.4)	27 (60.0)	7 (15.6)

【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:0.0-33.3%、不変または動揺:47.1-83.3%、悪化:0.0-40.0%

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=45*

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 (%)
17	1	17 (100.0)	5 (29.4)	10 (58.8)	2 (11.8)
9	1	9 (100.0)	1 (11.1)	8 (88.9)	0 (0.0)
6	1	5 (100.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)
2	4	8 (100.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	1 (12.5)
1	7	6 (100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0 (0.0)
	14	45 (100.0)	9 (20.0)	31 (68.9)	5 (11.1)

【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:0.0-29.4%、不変または動揺:58.8-88.9%、悪化:0.0-40.0%

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=45*

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	4	1	9 (20.0%)
	不変または動揺	7	20	4	31 (68.9%)
	悪化	0	3	2	5 (11.1%)
	計	11 (24.4%)	27 (60.0%)	7 (15.6%)	45 (100.0%)

「A」と「B」の変化パターンが一致している症例は26例(26/45=57.8%)

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
17	1	17	192	37	19.3%	175	91.1%	12	6.3%	64	33.3%
9	1	9	92	0	0.0%	25	27.2%	0	0.0%	10	10.9%
6	1	6	43	0	0.0%	36	83.7%	0	0.0%	8	18.6%
4	1	4	24	0	0.0%	8	33.3%	2	8.3%	5	20.8%
2	4	8	65	4	6.2%	44	67.7%	11	16.9%	8	12.3%
1	7	7	49	0	0.0%	28	57.1%	4	8.2%	32	65.3%
	15	51	465	41	8.8%	316	68.0%	29	6.2%	127	27.3%

【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

2〈2回目以降調査票の分析〉 小括 解析対象51例（15施設）の2回目以降の調査票415枚（1例あたり平均8.1枚） に関する解析

①「A:継続的な就学・就労への支障の程度(0-3)」 「B:現在の病気の状態(1-10)」の解析

- 「A:継続的な就学・就労への支障の程度(0-3)」及び「B:現在の病気の状態(1-10)」について、
回帰直線を当てはめた場合の2回目以降の調査票から最終調査票の変化量を求め、
その大きさにより「改善」「不変または動揺」「悪化」の3パターンに分類した。
- 「A」を観察できた45例の変化パターンは「不変または動揺」パターンが27例(60.0%)と最も多かった。
「B」を観察できた45例の変化パターンは「不変または動揺」パターンが31例(68.9%)と最も多かった。
- 1施設当たりの登録症例数別にみた変化パターンは、
「A」 改善:0.0-33.3%、不変または動揺:47.1-83.3%、悪化:0.0-40.0%
「B」 改善:0.0-29.4%、不変または動揺:58.8-88.9%、悪化:0.0-40.0%
の範囲であり、施設間で大きな差はなかった。
- 「A」と「B」の関連を検討した結果
「A」と「B」の変化パターンが一致している症例は26例(57.8%)
「A」と「B」の変化パターンが一致していない症例は19例(42.2%)であった。

② 治療に関する検討

- 月単位の実施割合をみると、外来での内服薬による治療が68.0%、外来での注射薬による治療が6.2%
外来でのその他の治療（薬以外の治療・外科的治療）が27.3%、入院による治療が8.8%であった。
- これを施設別に見た場合、外来での内服薬による治療は27.2-91.1%、外来での注射薬による治療は
0.0-16.9%、外来でのその他の治療（薬以外の治療・外科的治療）は10.9-65.3%とばらつき
があり、入院による治療は限られた施設で行われていた。

総括

- 過去にHPVワクチン接種歴があり、接種後「多様な症状」を有する患者で、協力医療機関等を受診中である51例を対象として解析を行った。
 - 就学・就労への支障の程度に関して、発症後最も悪い時に比べて、初回調査時には改善傾向にあった例が多く見られた(今後、詳細検討を予定)。
 - 2回目以降の調査票において、
 - ・「継続的な就学・就労への支障の程度」及び「現在の病気の状態」の変化について検討した結果、いずれも「不変または動揺」のパターンが多く、施設間に大きな差はなかった。
 - ・治療については、施設によるばらつきがみられた。
 - ※ 本研究は、症例収集の際に網羅性を重視していないため、結果を一般化する際には細心の注意を要する。
- 中間解析結果は集計時点のデータに基づくものであり、今後、対象症例数や総調査票数についても変動が見込まれる。

症例フォローアップ調査

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

－追加分析結果－

厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究

研究代表者: 祖父江友孝(大阪大学大学院医学系研究科教授)

1 対象施設

1) 協力医療機関等

・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厚生労働省指定の協力医療機関
(85施設92診療科:H29年7月1日時点)

・協力医療機関と同様に、積極的にHPVワクチン接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2) 研究連携施設

・協力医療機関等と連携してHPV接種後に症状を生じた患者を診療している医療機関

2 対象者

1) 組み入れ基準 (以下の①～③を満たす症例)

年齢制限なし

- ① 過去にHPVワクチンの接種歴がある。
- ② HPVワクチンの接種以降に、以下のいずれかの症状※を1つ以上有する。
ア) 疼痛(感覚の障害を含む) イ) 運動機能障害 ウ) 自律神経失調様症状 エ) 認知機能の障害
オ) ア)～エ)以外の神経又は運動機能症状
- ③ ②の症状のため、協力医療機関等を現在受診中の者(研究連携施設に受診中で、定期的に協力医療機関を受診している者も含む。)

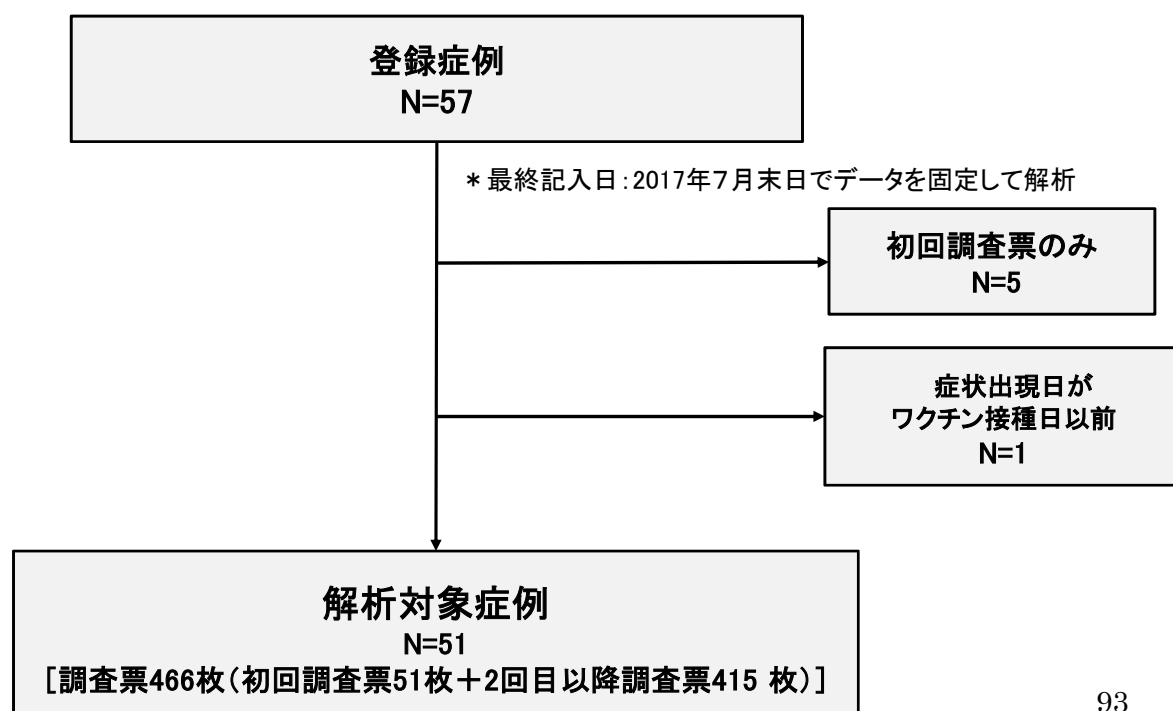
※ 症状の具体例

1. 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
2. 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
3. 自律神経失調症状 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
4. 認知機能障害 記憶力低下、学習能力の低下、集中困難など

2) 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)によることが明らかな場合。

解析対象者設定フロー

- ◆ 登録年月日: 2015年12月～2017年3月
- ◆ 追跡期間(月): 2～14ヵ月(平均: 9.1ヵ月)
- ◆ 解析対象: 51例、調査票: 466枚(初回調査票51枚+2回目以降調査票415枚)



追加分析事項

1 登録までの経過に関する追加分析

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

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

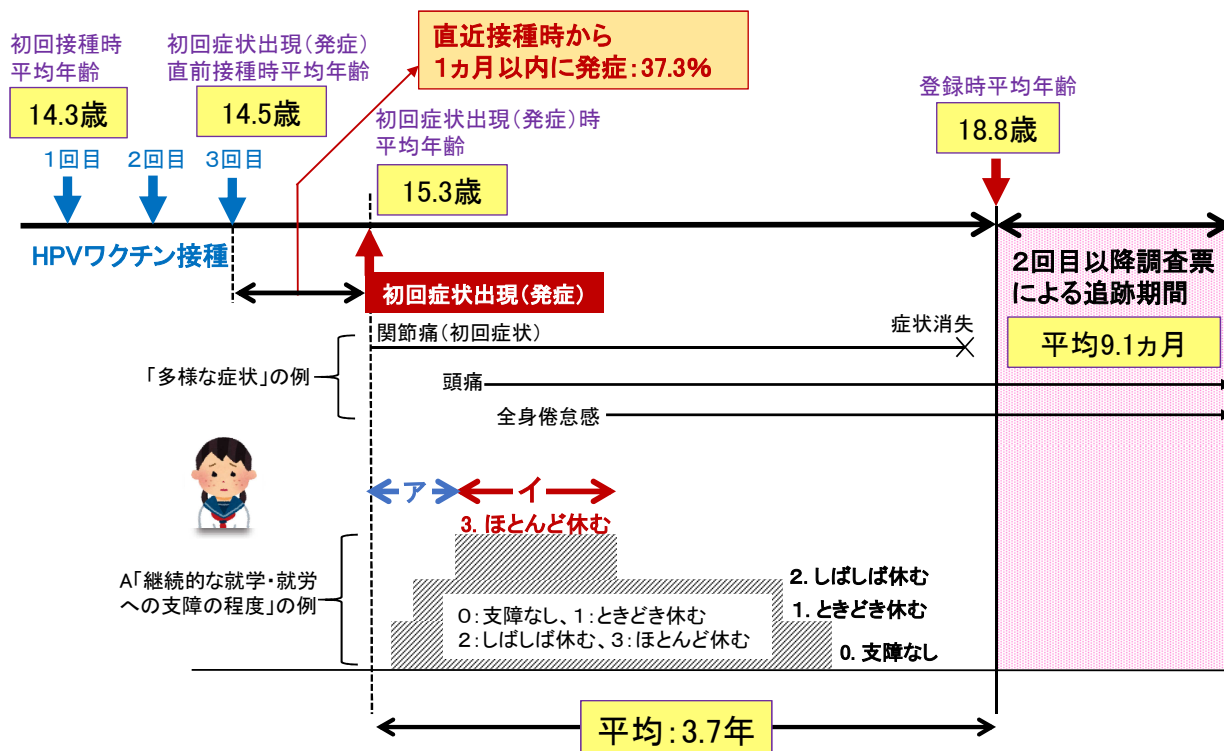
- 1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」、「不一致」を考慮した並べ替え
- 2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布

1 登録までの経過に関する追加分析

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

1 登録までの経過に関する追加分析

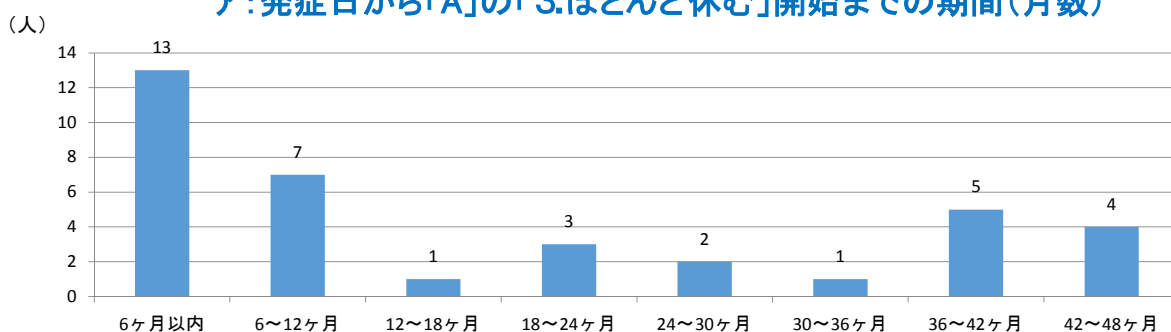
A「継続的な就学・就労への支障の程度」の調査開始以前の経過



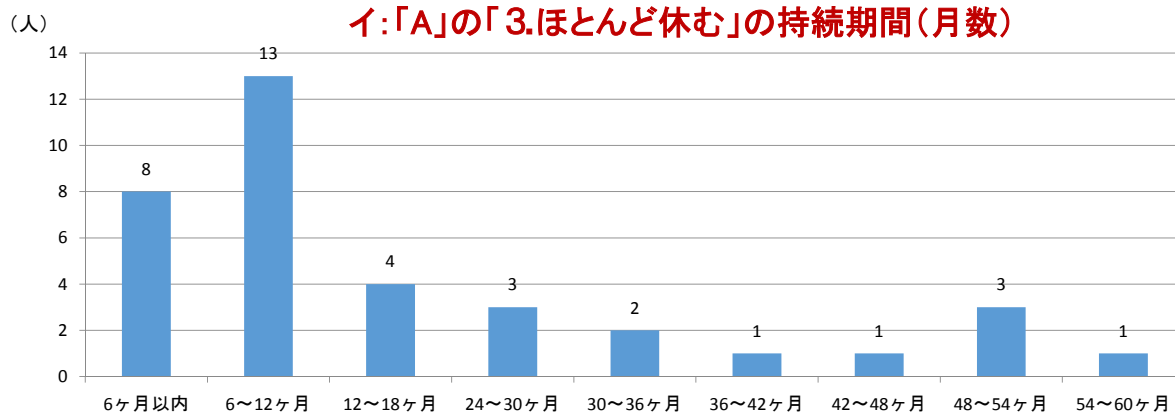
1 登録までの経過に関する追加分析

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 N=36

ア: 発症日から「A」の「3.ほとんど休む」開始までの期間(月数)



イ: 「A」の「3.ほとんど休む」の持続期間(月数)



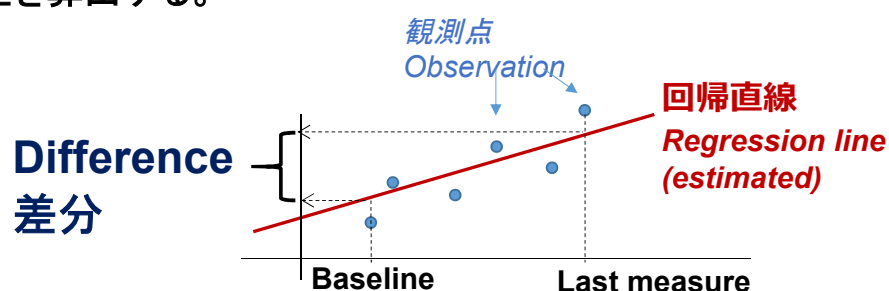
2 2回目以降の調査票に関する追加分析

- 1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」「不一致」を考慮した並べ替え

11/29部会資料

解析手順

- 最小二乗法による回帰直線を求め、2回目調査票の値から最終調査票の値の推定値の差を算出する。



- 上記で得られた差分を、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)について、以下の基準で分類する。

A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化

改善: $\text{difference} \leq -0.5$
不変または動揺: $-0.5 < \text{difference} < 0.5$
悪化: $\text{difference} \geq 0.5$

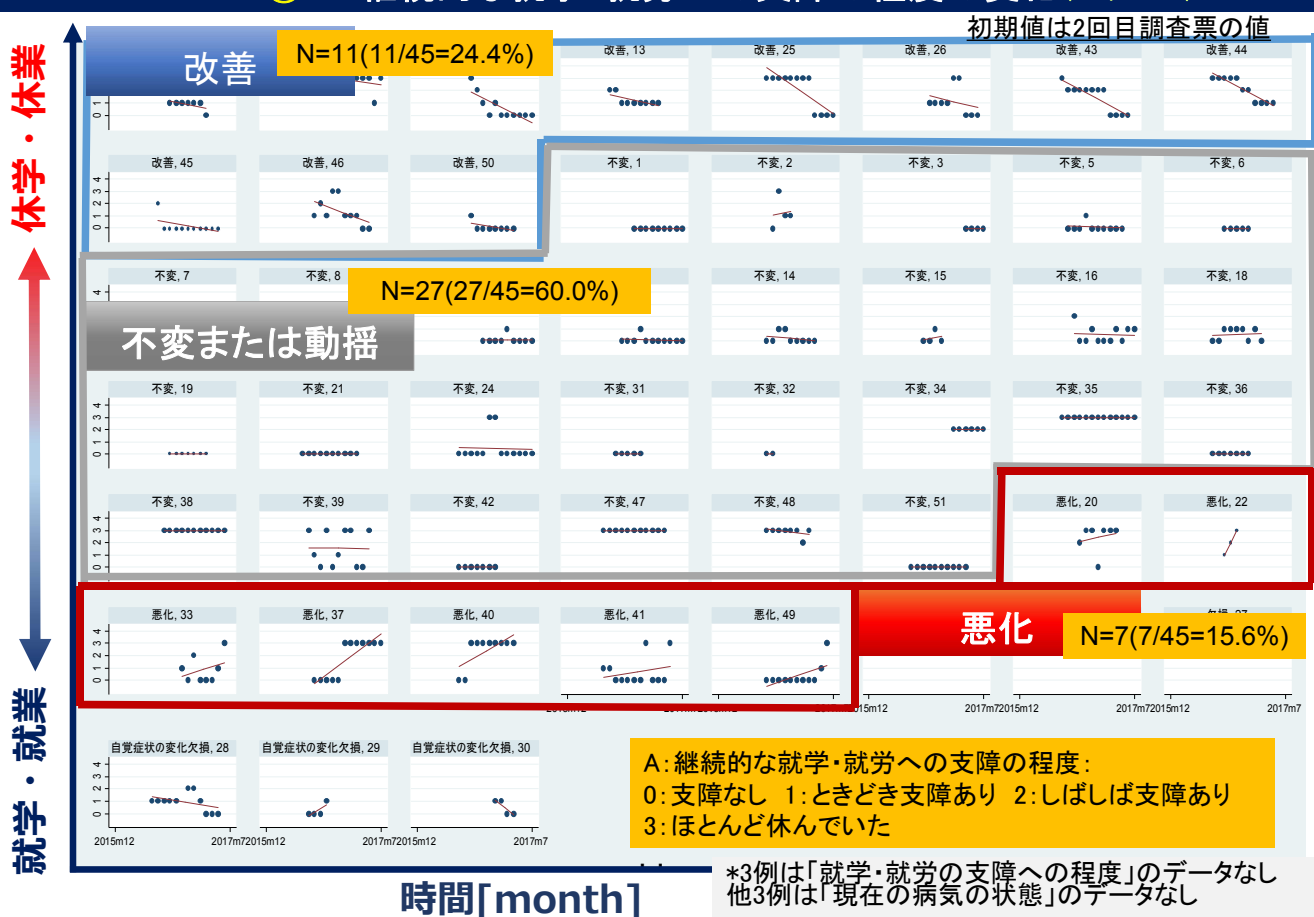
B:現在の病気の状態(1-10)の変化

改善: $\text{difference} \leq -2$
不変または動揺: $-2 < \text{difference} < 2$
悪化: $\text{difference} \geq 2$

Bのカットオフ値に関する参考文献:

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

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) N=45*



2-① B:現在の病気の状態(1-10)の変化(パターン) N=45*



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=45*

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

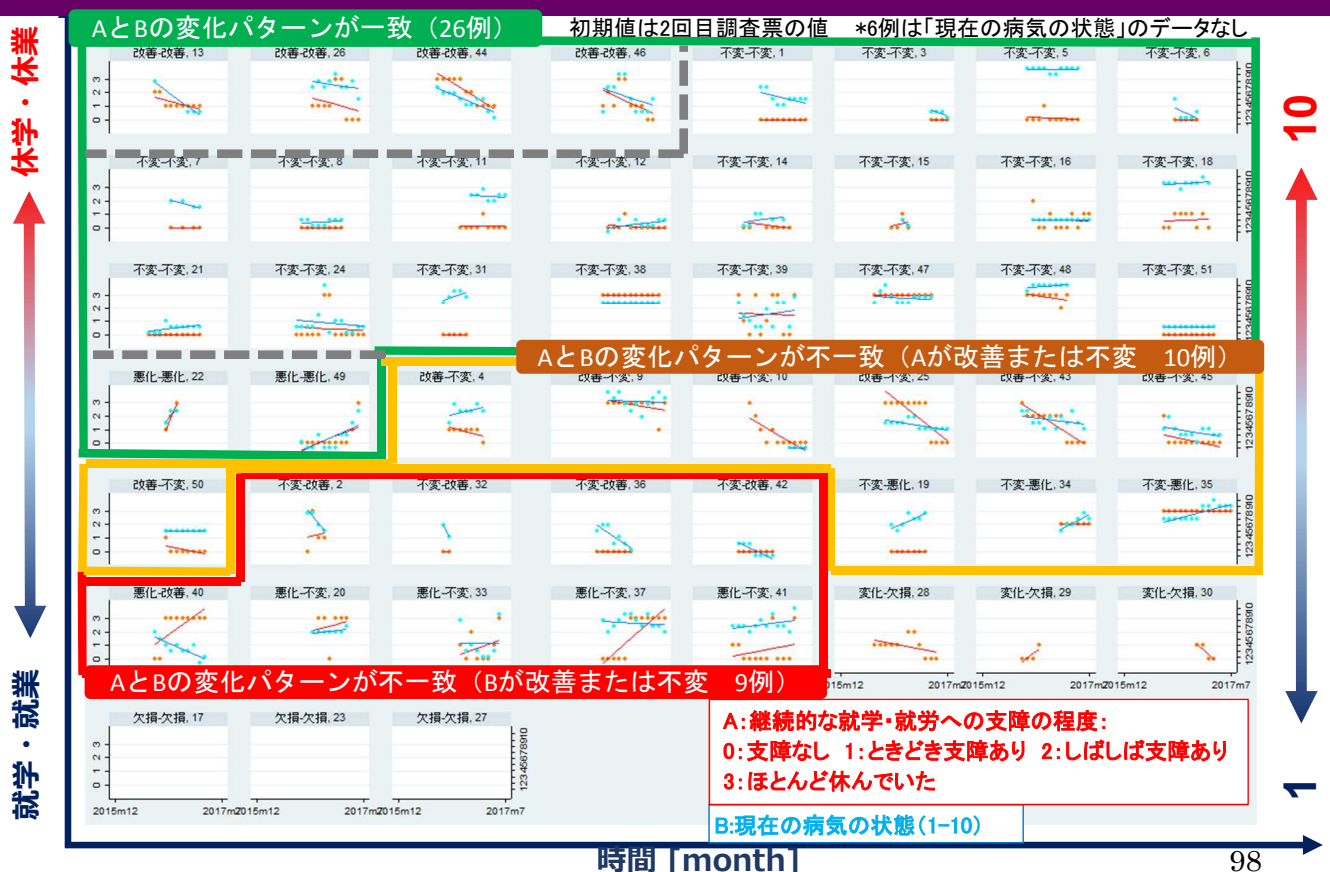
		A:継続的な就学・就労への支障の程度の変化パターン			
		改善	不変または動揺	悪化	計
B:現在の病気の状態(1-10)の変化パターン	改善	4	4	1	9 (20.0%)
	不変または動揺	7	20	4	31 (68.9%)
	悪化	0	3	2	5 (11.1%)
計		11 (24.4%)	27 (60.0%)	7 (15.6%)	45 (100.0%)

「A」と「B」の変化パターンが一致している症例は26例(26/45=57.8%)

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

1) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」「不一致」を考慮した並べ替え

N=45*

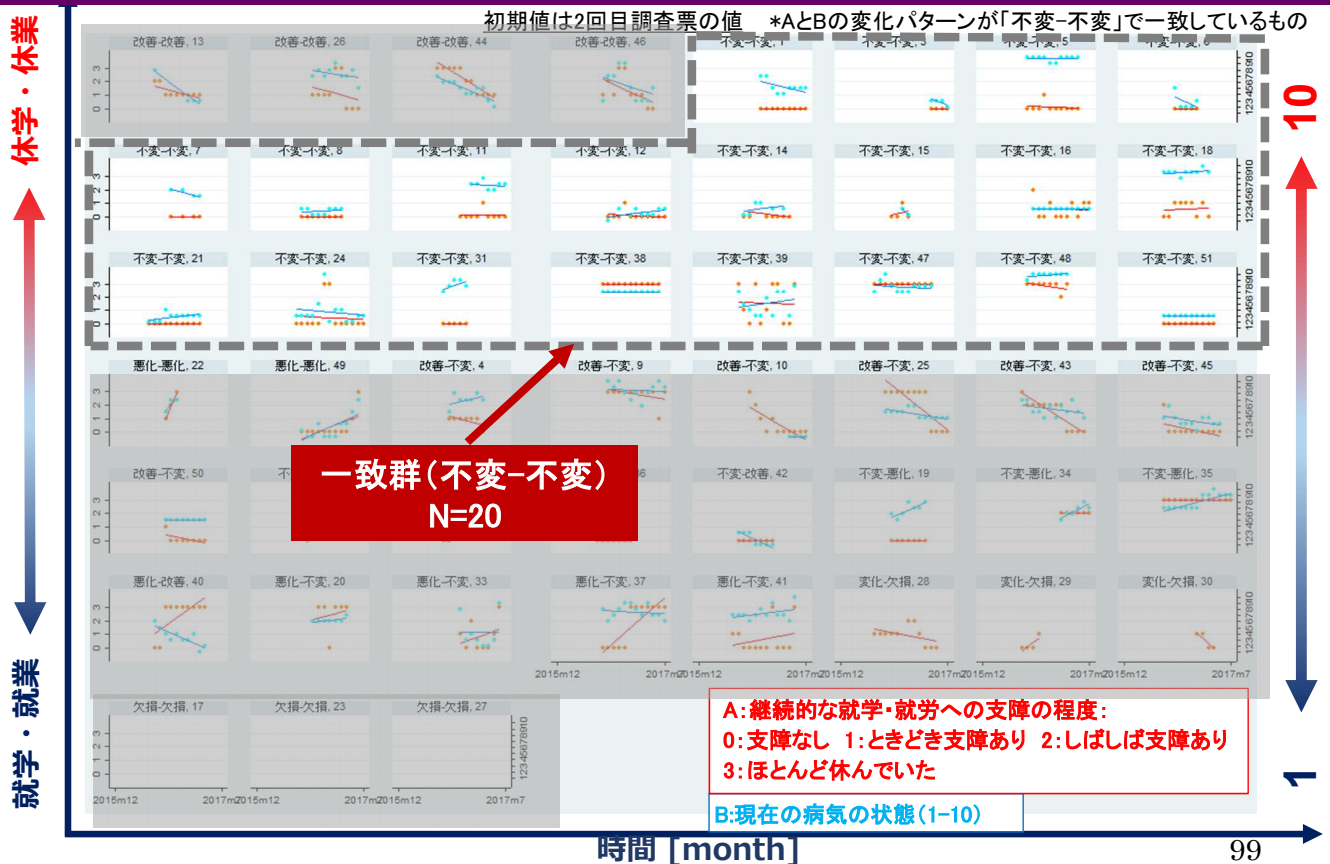


2 2回目以降の調査票に関する追加分析

2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布

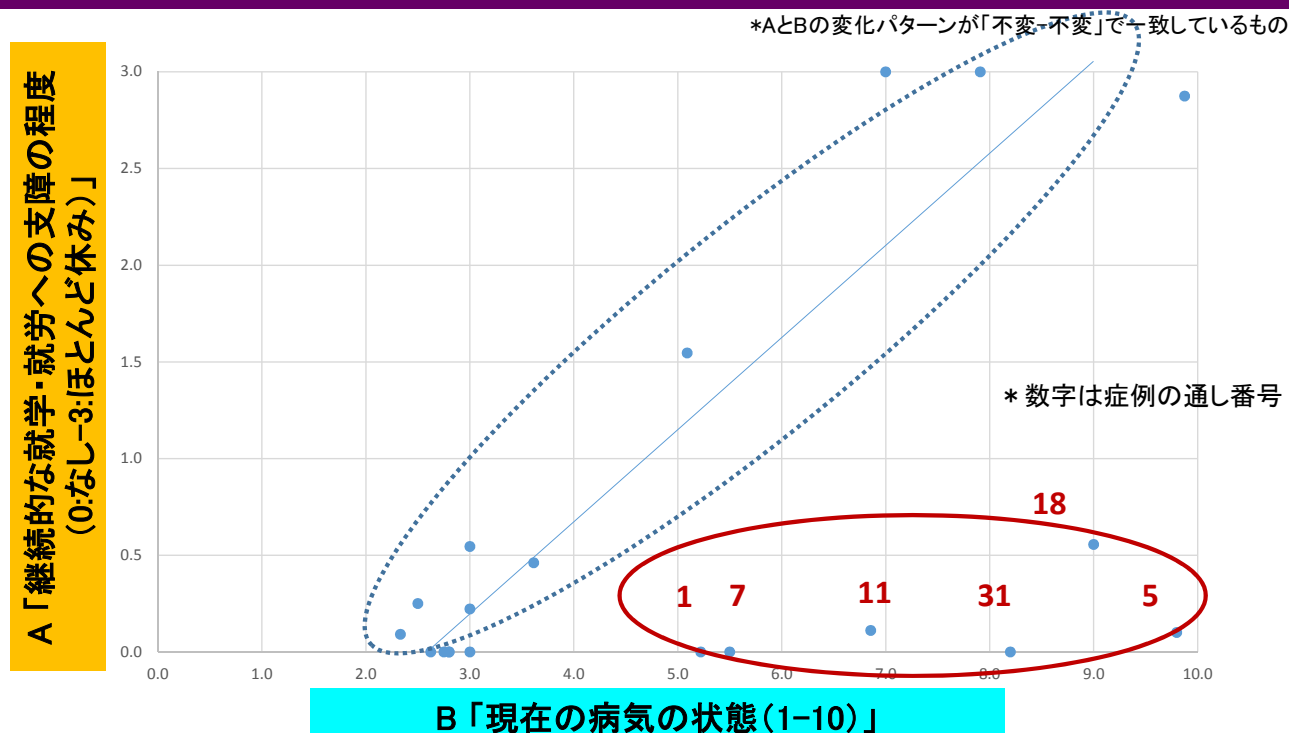
2 2回目以降の調査票に関する追加分析

2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布 N=20*



2 2回目以降の調査票に関する追加分析

2) A「継続的な就学・就労への支障の程度」とB「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布 N=20*



- ◆ 相関していない群では、A「継続的な就学・就労への支障の程度」は軽度であるにもかかわらず、B「現在の病気の状態(1-10)」における自覚的な重症度の平均値は高い傾向がみられた

総 括

1 登録までの経過に関する追加分析

- ◆ 症例フォローアップ調査では、既に調査開始時点で、発症(初回症状の出現)より平均3.7年間経過しており、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「ほとんど休む」状態を経験したが、その後、登録までには、ほとんどの例で回復していたと考えられる。

2 2回目以降の調査票に関する追加分析

- ◆ A「継続的な就学・就労への支障の程度」と B「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致」、「不一致」を考慮して並べ替えた結果
- ・ 「一致」群26例のうち、
「不変」一致:20例、「改善」または「悪化」一致:6例であった。
 - ・ 「不一致」群19例のうち
「A」が「改善」または「不変」:10例、「B」が「改善」または「不変」:9例であった。
- ◆ A「継続的な就学・就労への支障の程度」と B「現在の病気の状態(1-10)」の変化パターンの「一致(不変-不変)」群における各スコアの平均値の分布から、14例で「A」「B」の程度に相関を認め、6例で相関を認めなかった。

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					