



2017年7月26日放送

## 「HPV ワクチンの関連しない『疼痛または運動障害を中心とする多様な症状』による受療状況」

大阪大学大学院 環境医学教授  
祖父江 友孝

### 背景

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンは、ウイルス感染防止を通じて、子宮頸がん罹患を予防するために開発されたワクチンであり、現在、世界の多くの国で使用されています。我が国においても、2価ワクチンが2009年、4価ワクチンが2011年に承認され、2013年には、12-16歳の女子を対象として、定期接種として位置付けられました。これまで2010年から2013年の4年間で約300万人の女子に対して接種が行われました。しかし、接種後有害事象として「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」（以下、多様な症状と呼びます）が報告されたことから、2013年6月に、厚労省から「積極的な接種勧奨を差し控える」旨の判断がなされ、その後、接種率はきわめて低い状況で推移しています。

青少年でこのような「多様な症状」を有する者は、HPVワクチン接種にかかわらず一定頻度で存在するとも言われていますが、データとして明確に示されているわけではありません。2015年度より厚労科研費による「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」班が開始され、祖父江が研究代表者を担当しておりますが、同研究班において、全国疫学調査を企画しました。調査目的は、「多様な症状があり、HPVワクチン接種歴のない患者の数および有訴率を全国規模で推計すること」としました。

### 方法

調査手法としては、難病の有病率を計測するために厚生労働省研究班が開発し、すでに多くの使用実績のある「難病の全国疫学調査マニュアル」を一部改変して用いました。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）とし、症例基準は、以下の①～④のすべてを満たす者としてしました。

すなわち、①調査対象期間受診時点の満年齢が12～18歳であること、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つ以上あること、③これらの症状が3ヵ月以上持続していること、④これらの症状のために通学・就労に影響があること、この4点です。通常の疾患定義と異なり、調査対象は症状のみで定義せざるを得ませんが、回答率が低くなるのではないかなど、調査の質を確保しにくい設定であることが、企画段階から懸念されました。

一次調査の対象は、全国の病院の精神科、小児科等の10の診療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」の窓口診療科から、病床規模や病院特性に応じて全数あるいは半数を抽出して、合計約18,000の診療科としました。「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に関する情報を収集しました。

**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、個人票を送付
- 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**

個人票の内容としては、条件とした多様な症状等の有無や持続期間、通学・就労状況の確認とともに、ワクチン接種状況、さらに、診断された傷病名と、その傷病名で症状を説明できるか否かについての主治医の判断、および、説明できるとした場合の「症状を最も説明できる」と指定した傷病名を含めました。

一次調査の結果である報告患者数と抽出率、回収率を用いて、粗推計患者数を求めた

のち、二次調査の情報から、条件に合わない症例等を補正し、症例の症状が「多様な症状」に相当するか否かを判断し、さらに、ワクチン接種歴不明例の扱いを考慮したうえで、「多様な症状があり、HPV ワクチン接種歴のない患者数」を推計しました。

別途、有訴率を計算する際の分母となる、HPV ワク



チン接種歴別に見た全国推計人口を、子宮頸がん等ワクチン緊急促進事業実施状況報告及び地域保健・健康増進事業報告を用いて推計し、患者数を対応する人口で割り算することによって、HPV ワクチン接種歴別に見た「多様な症状」の期間有訴率を推計しました。

## 結果

一次調査は2016年1月に開始しました。回答率は60.3%、508診療科が「患者あり」と回答しました。二次調査は同年7月に開始し、回答率は63.8%でした。これは、これまでの難病の調査と比べても遜色ありませんでした。むしろ、調査対象を症状のみで定義したことを考えると高い回収率でした。

一次調査の結果、男子で903例、女子で1,652例の報告があり、抽出率、回収率で割り戻した粗推計患者数は、男子で2,079例、女子で3,804例となりました。これを、症例定義4条件を満たしていること、および、発症時年齢を12歳以上であること、で補正すると、補正後推計患者数は、男子901例、女子1,728例となりました。

さらに、記載された傷病名で多様な症状を説明できるかどうかの主治医判断と、「最も説明できる」とされた傷病名とで、今回の調査の対象とする多様な症状に相当するか否かの判断する際に、2通りの取扱い方を設定しました。取扱い①では、主治医が説明できないとした場合と、説明できるとした場合のうち「HPV ワクチン接種による」と明示された傷病名である場合を、相当すると判断しました。取扱い②では、主治医が説明できないとした場合と、説明できるとした場合のうち

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
<b>男子</b>					
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
<b>12-18歳</b>	<b>903</b>	<b>2,079</b>	<b>0.57</b>	<b>1,185</b>	<b>901</b>
<b>女子</b>					
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
<b>12-18歳</b>	<b>1,652</b>	<b>3,804</b>	<b>0.59</b>	<b>2,244</b>	<b>1,728</b>

\* 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・病棟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(2)：取扱い①と取扱い②

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

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

全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、てんかん等明らかに区別できる疾患である場合のみを除外して、相当すると判断しました。取扱い①は、主治医の判断に重きを置いた判断、取扱い②は、データ解析を行う側で傷病名を精査した判断といえますが、厚生科学審議会におけるこれまでの議論において、ワクチン接種後の多様な症状の主体は「機能性身体症状」と整理されていることも考えると、取扱い②が、より現実の判断に近いものと考えます。

この結果、12歳～18歳の男子においては、取扱い①での多様な症状に相当する例は81例、取扱い②では829例となり、人口10万当たりの期間有訴率は、それぞれ、2.0、20.2となりました。12歳～18歳の女子においては、取扱い①では415例、取扱い②では1,590例となり、人口10万当たりの期間有訴率は、それぞれ、10.5、40.3となりました。

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 取扱い①			補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取扱い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)	54 (9.7)	4 (0.7)	
13歳	169 (152 { 27.2 })	17 (3.0)	0 (0.0)	174 (27.2)	0 (0.0)	
14歳	191 (178 { 30.1 })	4 (0.7)	8 (1.4)	174 (29.4)	8 (1.4)	
15歳	180 (160 { 26.2 })	9 (1.5)	9 (1.5)	171 (28.0)	9 (1.5)	
16歳	139 (122 { 20.5 })	11 (1.8)	6 (1.0)	128 (21.5)	6 (1.0)	
17歳	89 (77 { 12.6 })	12 (2.0)	0 (0.0)	80 (13.1)	0 (0.0)	
18歳	89 (67 { 11.5 })	17 (2.9)	5 (0.9)	84 (14.4)	5 (0.9)	
12-18歳	901 (793 { 19.3 })	81 (2.0)	36 (0.9)	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)

二次調査の報告事例には、「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 取扱い①			補正後推計患者数 発症時年齢12歳以上の内訳 取扱い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)	45 (8.3)	0 (0.0)	
13歳	141 (128 { 23.2 })	13 (2.4)	0 (0.0)	141 (25.6)	0 (0.0)	
14歳	279 (232 { 41.1 })	39 (6.9)	8 (1.4)	268 (47.5)	8 (1.4)	
15歳	292 (231 { 40.4 })	44 (7.7)	18 (3.1)	260 (45.4)	18 (3.1)	
16歳	376 (234 { 37.3 })	147 (25.6)	15 (2.6)	350 (61.0)	15 (2.6)	
17歳	375 (229 { 39.7 })	120 (20.8)	26 (4.5)	334 (57.9)	26 (4.5)	
18歳	235 (157 { 27.9 })	63 (11.2)	14 (2.5)	207 (36.7)	14 (2.5)	
12-18歳	1,728 (1,227 { 31.1 })	415 (10.5)	86 (2.2)	1,590 (40.3)	86 (2.2)	

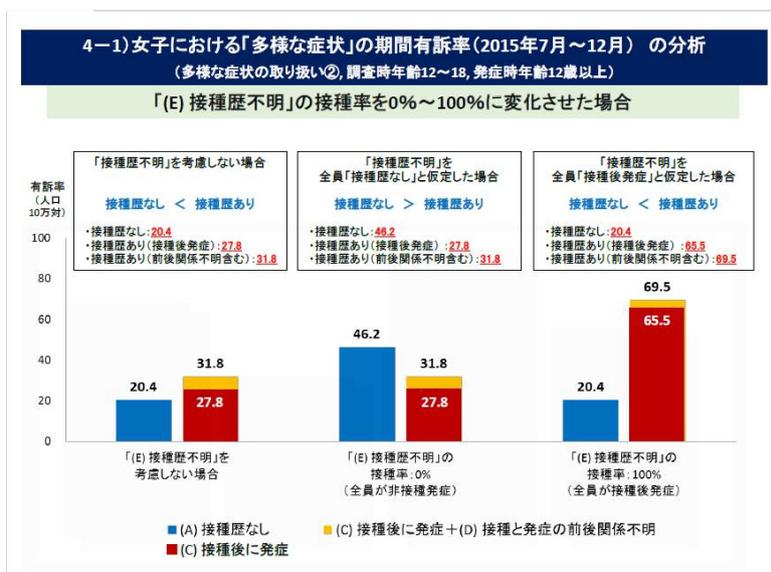
\*分母は、2015年10月1日現在の推計人口 (国勢調査による)

さらに「HPVワクチン接種歴別」に推定

さらに、女子においては、HPV ワクチン接種歴別に有訴率を推定しました。取扱い②において、接種歴不明を考慮しない場合、接種歴のない12歳～18歳の女子における有訴率が10万人あたり20.4となりました。

なお、本調査では、HPV ワクチン接種歴がある12歳～18歳の女子における有訴率も算出可能ですが、接種者・非接種者の母集団

の年齢構成が著しく異なること、多数のバイアスが存在することから、両群の有訴率を単純に比較することはできません。また、調査の前提として、HPV ワクチン接種と接種



後に生じた症状との因果関係には言及する調査ではありません。これらを踏まえて、本調査の結論としては、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、としました。これにより、調査開始当初に想定した目的については、結論が得られたものと考えています。

本調査結果が、今後の HPV ワクチンに係わる議論の基礎資料として活用されることを期待しています。本調査を実施するにあたって、ご協力いただいた多数の医療機関の関係者の方々に、この場を借りて、厚く御礼申し上げます。なお、本調査の結果の詳細は、2016年12月26日、および、2017年4月10日に開催された厚生科学審議会・予防接種・ワクチン分科会・副反応検討部会の資料として、厚労省のホームページに公開されていますので、ご活用ください。

## おわりに

さて、残りの時間を利用して、代表研究者として若干の私見を述べさせていただきます。本調査は、関係者の多くの時間と労力を費やして行ったものであり、相当量のデータが集積されています。しかし、「多様な症状」が社会問題になってしまっていることから、得られたデータにはどうしてもバイアスがかかってしまいます。このことは、調査を企画する段階から十分承知した上で、本調査を実施しましたが、社会的に問題化した後の疫学調査には限界があります。重要なのは、問題化する前に、検討可能なデータを収集できる仕組みをあらかじめセットしておくことです。大きなコストをかけて、結論がこれだけか、という批判があることも承知していますが、我が国におけるワクチン接種後の有害事象頻度調査の体制を、予め整備しておくことの重要性を喚起するきっかけになればと思います。

### 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。