

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」班

祖父江 友孝

大阪大学大学院医学系研究科 社会医学講座環境医学

-
- 医薬品の安全性評価(副反応の評価)の一般的な考え方について
 - HPVワクチン接種後の副反応の評価における課題について
 - 全国疫学調査のデザインについて

医薬品の安全性評価：一般的な考え方

➤ 製造販売承認を得るまで：第I, II, III相試験 (Phase I, II, III trial)

対象者数が少ないため、

- 非常にまれな有害事象は発生しない？
- 発生したとしても、因果性までは評価できない



➤ 市販後：医薬品安全性監視 → シグナルの検出 (detection)

検出されたシグナル → 疫学手法による評価 (assessment)

- コホート研究
- 症例・対照研究
- Self-controlled method など

疫学研究デザインと「結果の質」(エビデンスレベル)

1) 記述疫学

2) 生態学的研究

3) 横断(断面)研究

- 比較群あり
- 個人単位の調査
- 要因 → 結果 に時間軸あり

4) 分析疫学

症例・対照研究

コホート研究

介入研究

- 〔 非無作為化比較試験
- 〔 無作為化比較試験(RCT)

観察研究

市販後の
医薬品安全性監視で
検出された”signal”を評価
(signal assessment)

実験研究

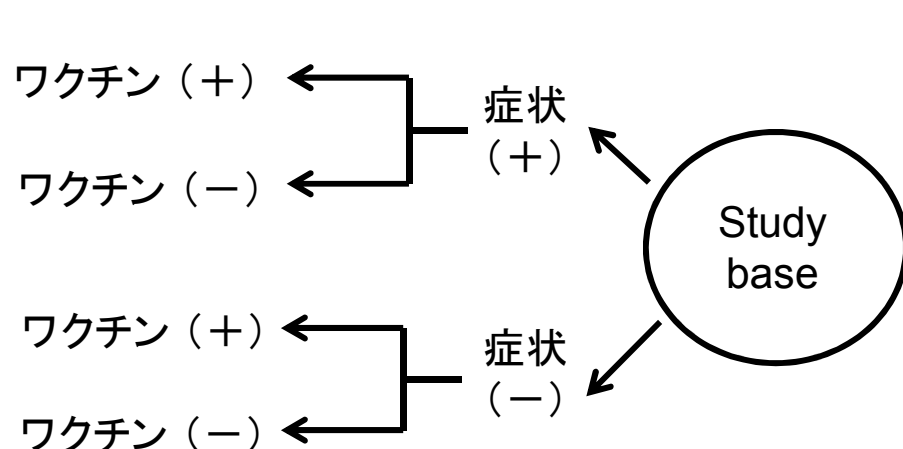
低

エビデンス
レベル (※)

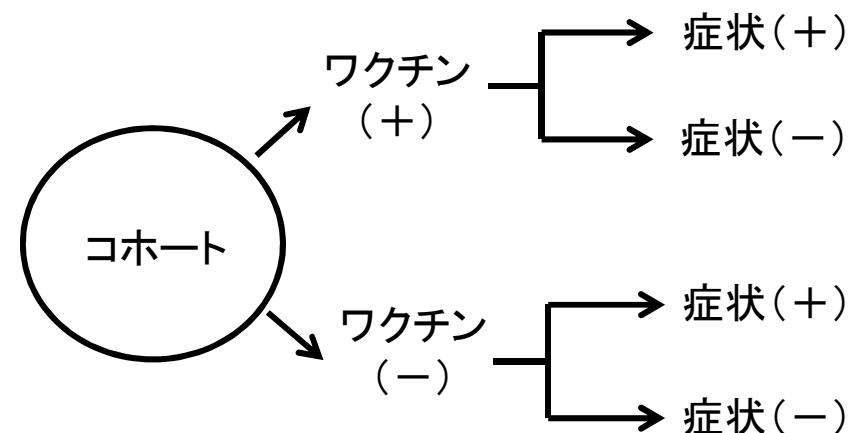
高

(※) デザイン上の判断

症例・対照研究 (case-control study)



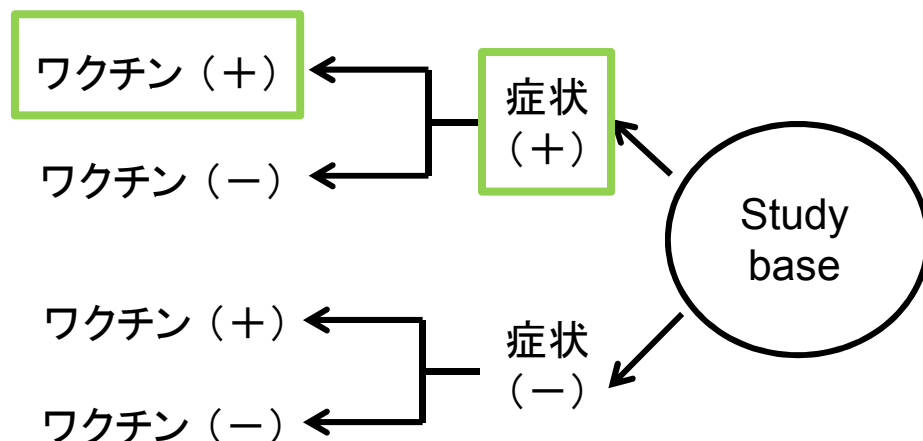
コホート研究 (cohort study)



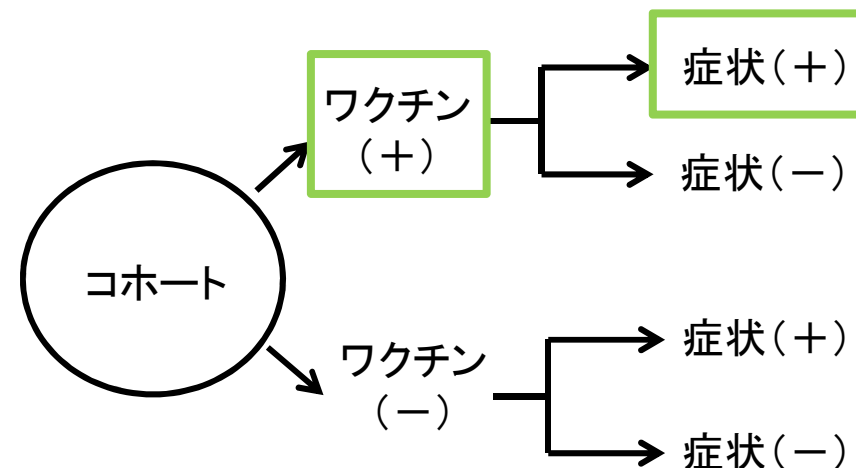
HPVワクチン接種と「多様な症状」の関連:分析疫学研究における難関 (1)

- 諸外国における“signal assessment”：既存のデータベースを利用するのが一般的
(例：「医療情報」と「ワクチン接種歴」のデータベースを個人識別番号で連結)
 - ➔ わが国には、相当するデータベースなし
- データベースが利用可能でも、「多様な症状」は特定困難
既知の疾患ではないため、「医療情報」のデータベース上でコード化されていない

症例・対照研究 (case-control study)



コホート研究 (cohort study)



HPVワクチン接種と「多様な症状」の関連:分析疫学研究における難関 (2)

“Signal assessment” のための疫学研究を立ち上げ、**多様な症状を「前向きに」把握**
(prospective case-control study, prospective cohort study)



当該症状は既知の疾患概念ではない

→ **症状を、偏りなく (=接種・非接種にかかわらず) 特定することができるのか??**

記述疫学については、十分な知見が得られているか？

1) 記述疫学

2) 生態学的研究

3) 横断(断面)研究

4) 分析疫学

症例・対照研究

コホート研究

介入研究

{ 非無作為化比較試験
無作為化比較試験(RCT)

症状の自然発生率(あるいはそれに代わる指標)

→ ???

基礎的な知見が欠落

分析疫学の前段階として確認すべきこと

HPVワクチン「非接種」で同様の症状を呈する者は
一定数存在するのか？

「難病の全国疫学調査」の
手法を応用し
全国規模で検証

「難病の全国疫学調査」マニュアル

厚生労働省(旧厚生省)「難病の疫学研究班」が考案

- 全国の病院における診療科を、**病床規模別に層化無作為抽出**
 - … 難病患者が大規模病院を受療する傾向を踏まえた設計



99床以下	5%
100-199床	10%
200-299床	20%
300-399床	40%
400-499床	80%
500床以上	100%
大学病院	100%
特別階層*	100%



今回の調査

重篤な「多様な症状」
→ 極めて稀

HPVワクチン接種歴はないが
「多様な症状」を呈する症例
→ 中規模病院を受診？



下記の層の抽出率を変更

- 200～499床：100%
- 199床以下：50%

* 病床規模にかかわらず、特に患者が集中すると考えられる病院。

- 一次調査：患者(受療者)数の推計
- 二次調査：臨床疫学像の把握

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

➤ 2016年1月開始

➤ 一次調査：患者数推計（期間有病率, period prevalence）

■ 調査対象（約19,000科）

• 全国の病院における11診療科

小児科、神経内科、麻酔科、産婦人科、整形外科、消化器内科、総合診療科、リウマチ科、
脳神経外科、心療内科、精神科

• 特別階層として下記病院（73施設）

厚労省指定「HPV感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関」

• 抽出率

200床以上の病院、大学病院、特別階層病院：100%（全数）

200床未満の病院：50%（抽出）

■ 「調査対象症例基準」を満たす患者が、過去6カ月間（2015.7.1～12.31）に受診したか？

➔ はがきで回答依頼（受診「あり」の場合は、性・年齢別患者数も）

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

調査対象症例基準

- ① 年齢：12～18歳
- 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
 - 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
 - 運動障害
 - 起立障害、歩行障害、振戦、握力の低下、けいれん、麻痺、脱力など
 - 自律神経症状
 - めまい、倦怠感、失神、冷汗、微熱、立ち眩み、耳鳴り、吐気、嘔吐、下痢など
 - 認知機能障害
 - 記銘力低下、学習能力の低下、集中困難など
- ③ ②の症状が、3ヵ月以上*持続している
- ④ ②及び③のため、通学・就労に影響がある*

(* 具体例や目安など、補足事項については調査書式上で別途記載)

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:臨床疫学像の把握

- 一次調査で「患者あり」と回答した診療科に、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)

本調査で得られる知見

➤ 一次調査

- 12～18歳で、「多様な症状」が3ヵ月以上続いており、通学・就労に影響がある全国の推計患者数(性・年齢別の期間有病率)

➤ 二次調査

- 「多様な症状」の臨床疫学特性(含:HPVワクチン接種歴)を全国規模で把握
- 一次調査の結果とあわせて、
「症状あり、HPVワクチン接種歴なし」の全国患者数を推計

自然発生の代替指標 → 安全性の議論の基礎データ