

HPVワクチンの害： 病者除外バイアスの理論的根拠から みた名古屋市調査の問題点

2016.5.2改訂(オリジナル作成2016.2.28、2016.4.4一次改訂)



浜 六郎 M.D.

NPO法人
医薬ビジランスセンター
(薬のチェック)

このスライドは薬のチェックTIP誌65号記事“HPVワクチン被害と「病者除外バイアス」(2016年5月号)の補足資料です。本文と合わせご覧ください。なお、薬のチェックTIP誌57号(2015年1月: http://www.npojip.org/chk_tip.html#No57)、「薬のチェックは命のチェック」No52～No54(上記<http://www.npojip.org/contents/book/1.html>)にも、HPVワクチンの害に関する関連記事(アジュバントの害、一般人口と比較してHPVワクチン接種後には自己免疫疾患が多発すること、など)の記事が満載です。参照ください。このスライドや薬のチェックTIP誌57号(2015.1月号)と65号(2016.5月号)の記事は、いずれも、出典を明記の上、できるだけ広めていただけます。

“病者除外バイアス”

Frailty exclusion bias

または

“健康者接種バイアス”

healthy-vaccinee effects

理論的根拠と現実の影響

Theoretical basis and practical influences

要旨(1)

- ワクチンの効力や害の判定の際、最も重視しなければならないのが、**病者除外バイアス(健康者接種バイアス)**である。
- 調査対象者に占めるワクチン接種者の割合(接種率)が大きくなればなるほど、**病者の割合**(またはオッズ=病者/健者比)は、**非接種群で大** となり、**接種群で小** となる。
- その結果、ワクチンが無効・無害でも非接種群に対する**接種群の病者オッズ比が1.0を下回る**。
- ワクチン接種が広がるほど、このバイアスのため、無効でも、病気を減らす効果があるように見え、**有害でも害がないように見えててしまう**。
- このバイアスは、理論的に、ワクチン接種率が高くなればなるほど、大きくなり、**接種率が80～90%ともなれば、極めて大きくなる**。
- 実際、名古屋市調査の速報によると、非接種者では、15歳から21歳にかけて、「簡単な計算ができなくなった」「杖や車いすが必要になった」などの症状が、年齢が1歳増すごとに30～40%増しのペースで増加しているかのように見えた。しかしそれは、19～21歳の女性が15歳前後で接種した割合が90%近くであったからである。
- このバイアスを取り除くためには、**接種前の健康状態で調整**する必要がある(年齢調整は逆効果)。

要旨(2)

- 名古屋市調査では、接種前の健康状態に関する情報が収集できていないが、バイアスを小さくすることは、次の方法により可能である。
- 症状別、接種年次別(年齢別)、接種・非接種別の、対象者、回答者、有症状者の人数から、症状別、接種年次別(年齢別)の有症状者オッズ比と、その95%信頼区間を計算する。
- これは同年齢どうしのオッズ比なので、年齢調整は不要。
- そして、理論的に病者除外バイアスが最も少ない、最低の接種率である15歳におけるオッズ比を基準にして、他の接種率のオッズ比を調整する。
- なお、これでも完全に病者除外バイアスが消えるわけではないが、現在の集計よりは、はるかに信頼性が高い。

結論

- 名古屋市調査結果は、HPVワクチンの被害を強く予想させる。
- 名古屋市は速やかに速報結果を撤回し、生データを公開し、
- 第三者による解析を可能とし、
- 自らも、データを解析し直すべきである。

病者除外バイアス具体例(1)インフルエンザワクチン：

2回接種者0.704日は、非接種者0.883日よりも欠席日数が有意に少なく、ワクチンに効果があるように見える。本当か？

表 4 インフルエンザ予防接種の見かけの効果について(丹後ら¹¹⁾)

	2回接種	1回接種	非接種
解析対象数 N	5115	1482	9038
欠席日数 平 均	0.704	0.906	0.883
標準誤差 SD	±0.024	±0.049	±0.019

小学生を対象とした予防接種回数別の、インフルエンザ様風邪による平均欠席日数を比較した結果である。2回接種群と非接種群との間に高度な有意差が検出された。

2回接種群と非接種群との比較：

t 検定の $t = 5.73$ ；Wilcoxon の順位和検定 $Z = 5.76$
いずれも両側検定、 $p < 0.00000001$ である。

(表4は、丹後俊郎著、[医学への統計学](#)、朝倉書店より引用)

接種できない子は普段から欠席日数が多い

これを調整すると、差がなくなる
→スライド5のデータは、
「ワクチンが効く」という証拠にならない

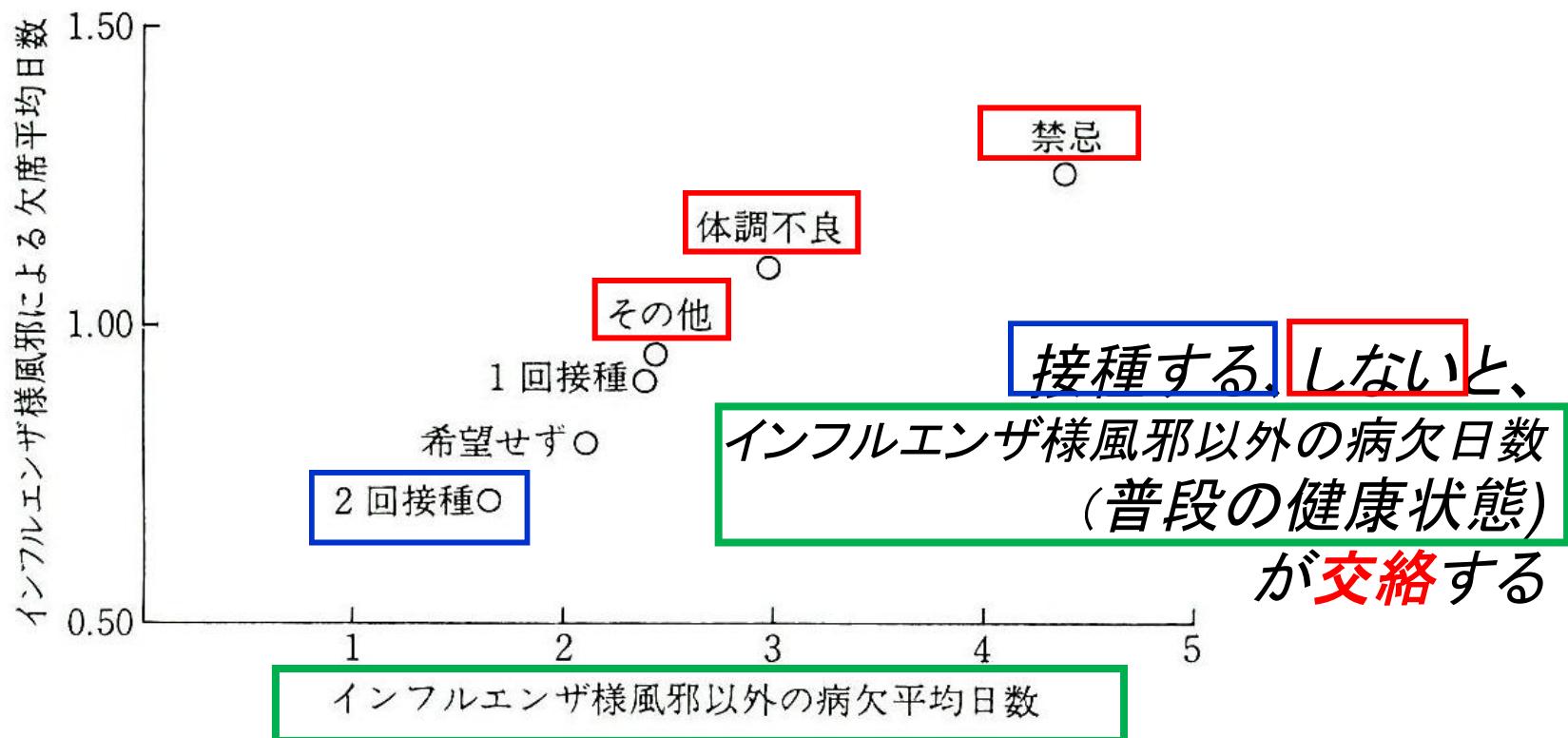


図 3 インフルエンザ様風邪による平均欠席日数とそれ以外の平均病欠日数の関連¹¹⁾

(表4は、丹後俊郎著、[医学への統計学](#)、朝倉書店より引用)

HPVワクチンの接種者と非接種者とを比較した、 観察研究について(主要論文を出版年順に示す)

関連なしとした論文・調査

1. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 979-84
2. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011;29: 8279-82.
3. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f5906.
4. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7
5. Scheller NM, Arnheim-Dahlström L et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313:54-61

関連あり、あるいは関連を示すデータを有する論文

3. Arnheim-Dahlström論文も一部には関連を示すデータあり
6. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1225-31.
7. Baril L, Rosillon D, Willame C, Angelo MG, Zima J, van den Bosch JH et al Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015 Jul 21 [Epub ahead of print]

(上記のうち、1および4～7の論文の解説は、スライド41～44参照)

8. 名古屋市調査は「関連なし」とした調査。スライド9～38で問題点を詳しく説明する。

病者除外バイアスを考慮せず関連なしとする論文

● 2.Gee 論文：

- 1)接種者の対照群としてどのような人を選んだのか記載が不明確。この点だけでも信頼性を欠く。
- 2)HPV ワクチン接種目的以外で受診した外来患者を対照群に選んでいる可能性が高いため、対照群には感染症患者が多数含まれ、自己免疫疾患の頻度がそもそも高いはずであり、対照としては全く不適切である。

● 3.Arnhem-Dahlstrom 論文

- 1)スウェーデンとデンマークにおけるデータベースを駆使して、2006 年から2010年の間に実施した10 ~ 17 歳約100 万人の少女を追跡した調査。
- 2)約30 万人が少なくとも1回のガーダシルの接種を受け(平均2.35 接種)、接種開始から接種終了後180 日間観察した。年齢や親の教育レベル、接種年などを調整し、53 種類の神経疾患、自己免疫疾患、静脈血栓症などの罹患率を調査し、対照群とのリスク比を求めた。
- 3)その結果、検討した29 疾患(群)のうち、ガーダシル接種者中から5人以上が発症した自己免疫疾患が23 疾患。うち20 疾患で有意差はなし。
- 4)しかし、病者除外バイアスを考慮していないにもかかわらず、3疾患でガーダシル群が有意に高かった：ベーチェット病(リスク比3.37)、レイノー病(リスク比1.67)、I型糖尿病(リスク比1.29)である。

・文献1.および文献4~7に関する解説は、スライド41~44参照

名古屋市調査

(1)調査の基本的事項

- ・ 対象者: 出生年度が1994～2000年(おおむね中学3年生=14/15歳～21歳)の女性約7万人
- ・ アンケート調査を行った:以下の項目を質問
 - 1) HPV ワクチン接種の経験
 - 2) 症状の有無 (24種類、その他:後述)

名古屋市調査 (2)基本的事項：回答率、接種割合

名古屋市子宮頸がん予防接種調査 解析結果（速報）

表 1. 子宮頸がん予防接種調査の回答率

発送数	不着返送	有効発送数	回答数	回答率
71,177	217	70,960	30,793	43.4%

表 2. 子宮頸がん予防接種を受けた方と受けていない方の割合

接種なし	接種あり	あり%	合 計	不 明	対象者
9,245	21,034	(69.47%)	30,279	514	30,793

名古屋市調査 (3)出生年度とワクチン接種率 (%)

表5. 生まれた年度とワクチンの接種率

接 種	生まれた年度							
	平成 12 年度	平成 11 年度	平成 10 年度	平成 9 年度	平成 8 年度	平成 7 年度	平成 6 年度	
ワクチン接種なし	3,761	2,038	1,260	663	452	428	496	
ワクチン接種あり	662	2,123	3,158	3,766	3,725	3,749	3,565	
合 計	4,423	4,161	4,418	4,429	4,177	4,177	4,061	
接種率	15.0%	51.0%	71.5%	85.0%	89.2%	89.8%	87.8%	

回答者（ワクチン接種歴が不明なものを除く）の接種率を調べると、平成 6 年度から 9 年度生まれまでは 80% 台後半の高い接種率を示しているが、平成 10 年度生まれ以降、接種率は漸減し、平成 12 年度生まれではわずか 15%である。

1994-96年(平成6-8年)生まれ(19-21歳)の人は、88-90%という高い割合でHPVワクチンが接種された。病者除外バイアスの影響を強く受けるはず。

名古屋市調査

(4)接種有無別有症状割合と未調整オッズ比

表3. (接種経験あり vs なし) × (症状あり vs なし) のクロス集計結果
 (接種したかどうか不明な方を除く 30,279 人)

	ワクチン接種なし		ワクチン接種あり		症状 不明	オッズ 比	95%信頼区間
	症状 なし	症状 あり	症状 なし	症状 あり			
1 月経不順	6,812	2,330	15,354	5,515	268	1.05	(0.99 - 1.11)
2 月経量の異常	8,569	565	19,205	1,638	302	1.29	(1.17 - 1.43)
3 関節やからだが痛む	8,412	729	19,324	1,522	292	0.91	(0.83 - 1.00)
4 ひどく頭が痛い	8,232	928	18,714	2,168	237	1.03	(0.95 - 1.11)
5 身体がだるい	8,116	1,047	18,587	2,291	238	0.96	(0.88 - 1.03)
6 すぐ疲れる	8,163	996	18,578	2,297	245	1.01	(0.94 - 1.10)
7 集中できない	8,433	728	19,407	1,448	263	0.86	(0.79 - 0.95)
8 視野の異常	8,986	171	20,470	388	264	1.00	(0.83 - 1.19)
9 光を異常にまぶしく感じる	8,802	359	19,964	915	239	1.12	(0.99 - 1.27)
10 視力が急に低下した	8,358	799	19,466	1,400	256	0.75	(0.69 - 0.82)

表3. (接種経験あり vs なし) × (症状あり vs なし) のクロス集計結果
 (接種したかどうか不明な方を除く 30,279 人) **(4)接種有無別有症状割合と未調整オッズ比**

		ワクチン接種なし		ワクチン接種あり		症状 不明	オッズ 比	95%信頼区間
		症状 なし	症状 あり	症状 なし	症状 あり			
11	めまいがする	8,060	1,095	18,564	2,299	261	0.91	(0.84 - 0.98)
12	足が冷たい	8,004	1,155	18,317	2,536	267	0.96	(0.89 - 1.03)
13	なかなか眠れない	8,454	698	19,379	1,492	256	0.93	(0.85 - 1.02)
14	異常に長く寝てしまう	8,080	1,073	18,357	2,488	281	1.02	(0.95 - 1.10)
15	皮膚が荒ってきた	8,076	1,076	18,789	2,081	257	0.83	(0.77 - 0.90)
16	過呼吸	8,834	333	20,183	704	225	0.93	(0.81 - 1.06)
17	物覚えが悪くなった	8,944	220	20,257	632	226	1.27	(1.09 - 1.48)
18	簡単な計算ができなくなった	9,082	81	20,697	189	230	1.02	(0.79 - 1.33)
19	簡単な漢字が思い出せなくなった	8,986	185	20,471	417	220	0.99	(0.83 - 1.18)
20	身体が自分の意思に反して動く	9,107	58	20,689	200	225	1.52	(1.13 - 2.04)
21	普通に歩けなくなった	9,135	22	20,811	73	238	1.46	(0.90 - 2.35)
22	杖や車いすが必要になった	9,139	16	20,853	33	238	0.90	(0.50 - 1.64)
23	突然力が抜ける	9,054	100	20,586	284	255	1.25	(0.99 - 1.57)
24	手や足に力が入らない	9,007	124	20,461	357	330	1.27	(1.03 - 1.56)
25	その他1 (自由記載欄)	2,641	118	5,539	528	21,453	2.13	(1.74 - 2.62)
26	その他2 (自由記載欄)	2,467	28	5,201	89	22,494	1.51	(0.98 - 2.31)

※赤は接種有りに有意に症状が多い、緑は接種有りに有意に症状が少ない項目

名古屋市調査

(5)非接種者における有症状オッズ比 (各年齢の15歳との比較)

表4. 生まれた年度と有症率（予防接種を受けていない人のみ）

生まれた年度 平成 およその年齢	2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994	年間 増加率
	H12	H11	H10	H9	H8	H7	H6	
	15歳	16歳	17歳	18歳	19歳	20歳	21歳	
1 月経不順	1.00	1.05	1.10	1.12	1.09	1.63	1.63	7.4%
2 月経量の異常	1.00	1.08	1.15	1.39	0.97	1.51	1.86	8.9%
3 関節やからだが痛む	1.00	0.83	0.91	1.31	1.04	1.54	1.65	8.5%
4 ひどく頭が痛い	1.00	1.18	1.18	1.48	1.32	1.79	1.68	9.4%
5 身体がだるい	1.00	1.18	1.40	1.56	1.39	2.14	2.26	14.2%
6 すぐ疲れる	1.00	1.22	1.46	1.36	1.34	2.12	1.95	11.9%
7 集中できない	1.00	1.12	1.40	1.52	0.94	1.75	1.50	7.6%
8 視野の異常	1.00	0.75	0.98	1.30	1.93	2.05	2.53	17.9%
9 光を異常にまぶしく感じる	1.00	0.86	1.32	1.10	1.79	2.56	2.16	16.7%
10 視力が急に低下した	1.00	0.95	0.83	0.74	0.91	1.12	1.29	0.9%

(5)非接種者における有症状オッズ比(15歳との比較)

表4. 生まれた年度と有症率 続き	生年度	年齢							増加年率
		2000	1999	1998	1997	1996	1995	1994	
		15	16	17	18	19	20	21	
11 めまいがする		1.00	1.00	1.18	1.21	1.24	1.54	1.53	7.5%
12 足が冷たい		1.00	1.13	1.19	1.40	1.47	1.81	1.88	11.2%
13 なかなか眠れない		1.00	0.85	1.06	1.06	1.91	2.84	2.65	20.0%
14 異常に長く寝てしまう		1.00	1.26	1.13	1.20	1.34	1.85	1.92	10.4%
15 皮膚が荒れてきた		1.00	0.97	0.96	1.17	1.26	1.09	1.34	4.5%
16 過呼吸		1.00	1.22	1.73	1.27	2.08	3.12	2.37	18.3%
17 物覚えが悪くなった		1.00	0.85	1.97	2.00	1.96	3.02	4.63	29.5%
18 簡単な計算ができなくなった		1.00	0.52	1.57	3.29	1.98	4.27	5.52	38.9%
19 簡単な漢字が思い出せなくなった		1.00	0.77	0.83	2.00	2.05	4.37	3.27	29.7%
20 身体が自分の意思に反して動く		1.00	0.91	1.32	1.88	0.46	4.44	2.51	22.4%
21 普通に歩けなくなった		1.00	0.96	0.52	0.98	7.32	3.09	5.29	37.9%
22 杖や車いすが必要になった		1.00	0.77	1.25	NA	5.25	1.85	4.74	30.9%
23 突然力が抜ける		1.00	1.05	1.04	0.89	3.22	2.84	2.67	20.9%
24 手や足に力が入らない		1.00	1.21	1.24	1.24	1.84	2.18	1.66	11.0%

ワクチンを接種していない人について、平成12年度生まれを1とした症状ありのオッズ比を示した。この表では95%信頼区間の表示を省略してあるが、有意に症状有りが多くなっている部分を赤で示した。視力低下以外の症状は、年齢が高いほど症状のある人が増える傾向が強く見られた。

名古屋市調査

(6)年齢補正、有症状オッズ比(接種者 vs 非接種者)

表6. 年齢補正後のオッズ比

(表3のオッズ比に、年齢による影響を考慮してロジスティック回帰分析を行い補正したもの)

	補正前		年齢で補正	
	オッズ比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
1 月経不順	1.05	(0.99 - 1.11)	0.94	(0.88- 1.01)
2 月経量の異常	1.29	(1.17 - 1.43)	1.11	(0.98- 1.25)
3 関節やからだが痛む	0.91	(0.83 - 1.00)	0.86	(0.77- 0.96)
4 ひどく頭が痛い	1.03	(0.95 - 1.11)	0.91	(0.83- 1.00)
5 身体がだるい	0.96	(0.88 - 1.03)	0.80	(0.73- 0.88)
6 すぐ疲れる	1.01	(0.94 - 1.10)	0.87	(0.79- 0.95)
7 集中できない	0.86	(0.79 - 0.95)	0.81	(0.72- 0.90)
8 視野の異常	1.00	(0.83 - 1.19)	0.84	(0.67- 1.04)
9 光を異常にまぶしく感じる	1.12	(0.99 - 1.27)	0.92	(0.80- 1.07)
10 視力が急に低下した	0.75	(0.69 - 0.82)	0.80	(0.71- 0.89)

(6) 年齢補正、有症状オッズ比(接種者 vs 非接種者)

表6. 年齢補正後のオッズ比

続き

		補正前		補正後	
		OR	95%CI	OR	95%CI
11	めまいがする	0.91	(0.84 - 0.98)	0.83	(0.75- 0.91)
12	足が冷たい	0.96	(0.89 - 1.03)	0.79	(0.72- 0.86)
13	なかなか眠れない	0.93	(0.85 - 1.02)	0.73	(0.65- 0.81)
14	異常に長く寝てしまう	1.02	(0.95 - 1.10)	0.90	(0.82- 0.98)
15	皮膚が荒ってきた	0.83	(0.77 - 0.90)	0.80	(0.73- 0.88)
16	過呼吸	0.93	(0.81 - 1.06)	0.73	(0.63- 0.86)
17	物覚えが悪くなった	1.27	(1.09 - 1.48)	0.99	(0.82- 1.19)
18	簡単な計算ができなくなった	1.02	(0.79 - 1.33)	0.68	(0.50- 0.93)
19	簡単な漢字が思い出せなくなった	0.99	(0.83 - 1.18)	0.75	(0.61- 0.93)
20	身体が自分の意思に反して動く	1.52	(1.13 - 2.04)	1.15	(0.81- 1.62)
21	普通に歩けなくなった	1.46	(0.90 - 2.35)	0.89	(0.51- 1.56)
22	杖や車いすが必要になった	0.90	(0.50 - 1.64)	0.49	(0.24- 0.99)
23	突然力が抜ける	1.25	(0.99 - 1.57)	1.01	(0.77- 1.33)
24	手や足に力が入らない	1.27	(1.03 - 1.56)	1.13	(0.88- 1.44)

名古屋市調査 (7)速報の 結論

- 年齢補正を行った結果、24項目の症状について、ワクチン接種者に有意に多い症状はなかった。
- 逆に、ワクチン接種者に有意に少ない症状があるが、これは症状のある方がワクチンを接種しなかった結果とも考えられ、ワクチン接種によって症状が少なくなったとは言い切れない(正式公表前)
(この部分は、正式公表からは削除された)。
- なお、この結果は統計的な分析であり、個々の事例の因果関係については慎重に判断する必要がある。

名古屋市調査

(8)速報の最大の問題点

- 病者除外バイアスをまったく考慮していない
- 接種率上昇により病者が高率に除外されることによる、非接種者における病者(有症状)オッズ比の上昇を、年齢による上昇と誤認し、
- 年齢調整をした結果、有症状者のオッズ比(接種群vs非接種群)が有意に低下するという、極めて奇妙な結果を導きだした。

病者除外バイアスの起きる仕組み (1)除外なし

		a: 病者	b: 健康者
		接種率 c	病者にも健康者にも平等にワクチン接種をすれば、 ワクチン接種者(健康): $bc \rightarrow bc$ オッズ = $ac/bc = a/b$
図1 病者除外 がない 場合	接種率 c	ac	
	非接種率 d	ad	ワクチン非接種者(健康): $bd \rightarrow bd$ オッズ = $ad/bd = a/b$

- ・「病者」がaの割合、健康者がb($=1-a$)の割合いる集団を想定する。
「病者」にも「健康者」にも、接種率cで均等に接種されるので、
非接種率は、病者も健康者もd($=1-c$)である。
- ・したがって、接種群の病者／健康者の比(オッズ)は $ac/bc = a/b$ 、
非接種群の病者／健康者の比(オッズ)は ad/bd で、やはり a/b である。
- ・接種群も非接種群も、病者／健康者の比(オッズ)は a/b なので、**オッズ比は1.0**
- ・ワクチンが無効かつ無害なら、接種後の発病オッズ比は、接種前の病者オッズ比と同じであるから1.0となり、接種の有無に関係なく、症状の有無は異ならない。

病者除外バイアスの起きる仕組みの説明(2)除外ありなら

図2:
病者除外
がある
場合

	a:病者	b:健康者
接種率 c	接種病者 ac-ace ace e	e の割合で、ワクチン接種者から病者を除外したなら、 ace の病者がワクチン接種群病者(ac)から除かれ(ac-ace)に ace の病者が、非接種群病者(ad)に加えられ (ad+ace) に。 ワクチン接種者(健康): $bc \rightarrow (bc+ace)$ オッズ = $(ac-ace)/(bc+ace)$
非接種率 d	ad +ace	ワクチン非接種者(健康): $bd \rightarrow (bd-ace)$ オッズ = $(ad+ace)/(bd-ace)$
非接種病者: ad+ace		

- 図1のac(接種群の病者)のうち、eの割合でワクチン接種から除外され、非接種群に入れられる人がいると仮定しよう。除外される人の割合は、aceで表される。すると、図2における接種群の病者はacよりもaceだけ少なくなり、非接種群の病者は、adにaceが加わる(増える)。
- それとともに、接種群の健康者はace増加し、非接種群の健康者はaceだけ減少する。その結果、接種群の病者／健康者比(オッズ)は $(ac-ace)/(bc+ace)$ となり、非接種群の病者／健康者比(オッズ)は、 $(ad+ace)/(bd-ace)$ となる。したがって、ワクチン接種群の非接種群に対する病者のオッズ比は、 $OR = ((ac-ace)/(bc+ace)) / ((ad+ace)/(bd-ace))$ である。

病者除外バイアスの起きる仕組みの説明図(再掲)

図1:
病者除外
がない
場合

	a: 病者	b: 健康者
接種率 c	ac	病者にも健康者にも平等にワクチン接種をすれば、 ワクチン接種者(健康): $bc \rightarrow bc$ オッズ = $ac/bc = a/b$
非接種率 d	ad	ワクチン非接種者(健康): $bd \rightarrow bd$ オッズ = $ad/bd = a/b$

図2:
病者除外
がある
場合

	a: 病者	b: 健康者
接種病者 ac-ace	ac-ace	e の割合で、ワクチン接種者から病者を除外したなら、 ace の病者がワクチン接種群病者(ac)から除かれ(ac-ace)に ace の病者が、非接種群病者(ad)に加えられ (ad+ace) に。
接種率 c	ace	ワクチン接種者(健康): $bc \rightarrow (bc+ace)$ オッズ = $(ac-ace)/(bc+ace)$
非接種率 d	ad + ace	ワクチン非接種者(健康): $bd \rightarrow (bd-ace)$ オッズ = $(ad+ace)/(bd-ace)$

非接種病者: ad+ace

病者除外バイアスの起きる仕組みの説明(再掲)

図1. 「病者」がaの割合、健康者が $b (=1-a)$ の割合いる集団を想定する。

「病者」にも「健康者」にも、接種率cで均等に接種されるので、

非接種率は、病者も健康者も $d (=1-c)$ である。

したがって、接種群の病者／健康者の比(オッズ)は $ac/bc = a/b$ 、

非接種群の病者／健康者の比(オッズ)は ad/bd で、やはり a/b である。

接種群も非接種群も、病者／健康者の比(オッズ)は a/b なので、

オッズ比(OR)=1.0

ワクチンが無効かつ無害なら、接種後の発病オッズ比は、接種前の病者オッズ比と同じであるから1.0となり、接種の有無に関係なく、症状の有無は異ならない。

図2. 図1の ac (接種群の病者)のうち、 e の割合でワクチン接種から除外され、非接種群に入れられる人がいると仮定しよう。除外される人の割合は、 ace で表される。すると、図2における接種群の病者は ac よりも ace だけ少くなり、非接種群の病者は、 ad に ace が加わる(増える)。それとともに、接種群の健康者は ace 増加し、非接種群の健康者は ace だけ減少する。

その結果、接種群の病者／健康者比(オッズ)は $(ac-ace)/(bc+ace)$ となり、

非接種群の病者／健康者比(オッズ)は、 $(ad+ace)/(bd-ace)$ となる。

したがって、ワクチン接種群の非接種群に対する病者のオッズ比は、

$OR = ((ac-ace)/(bc+ace)) / ((ad+ace)/(bd-ace))$ である。

非接種群における有症状オッズ比 (各年齢における有症状と、15歳との比較)

一般的に

[1]病者が除外されない場合の有症状オッズは a/b



[2]病者が除外される場合の有症状オッズは $(ad+ace)/(bd-ace)$



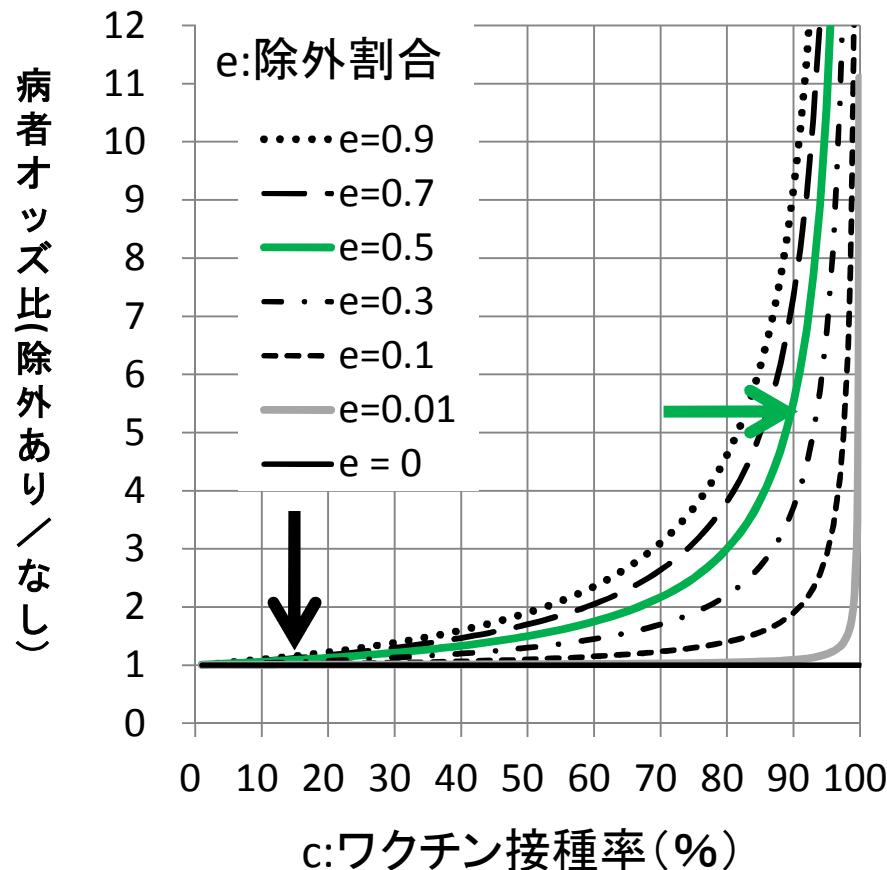
であるから、両者の比(オッズ比)は $((ad+ace)/(bd-ace)) / (a/b)$
これが非接種群に生じる病者除外の影響(次スライド;グラフ参照).

名古屋市では: 病者が除外されない状況は不明. このため、
15歳(接種率15%)に対するオッズ比が求められた(これも過小評価).
しかも、病者除外バイアスの影響を年齢によると誤解釈.

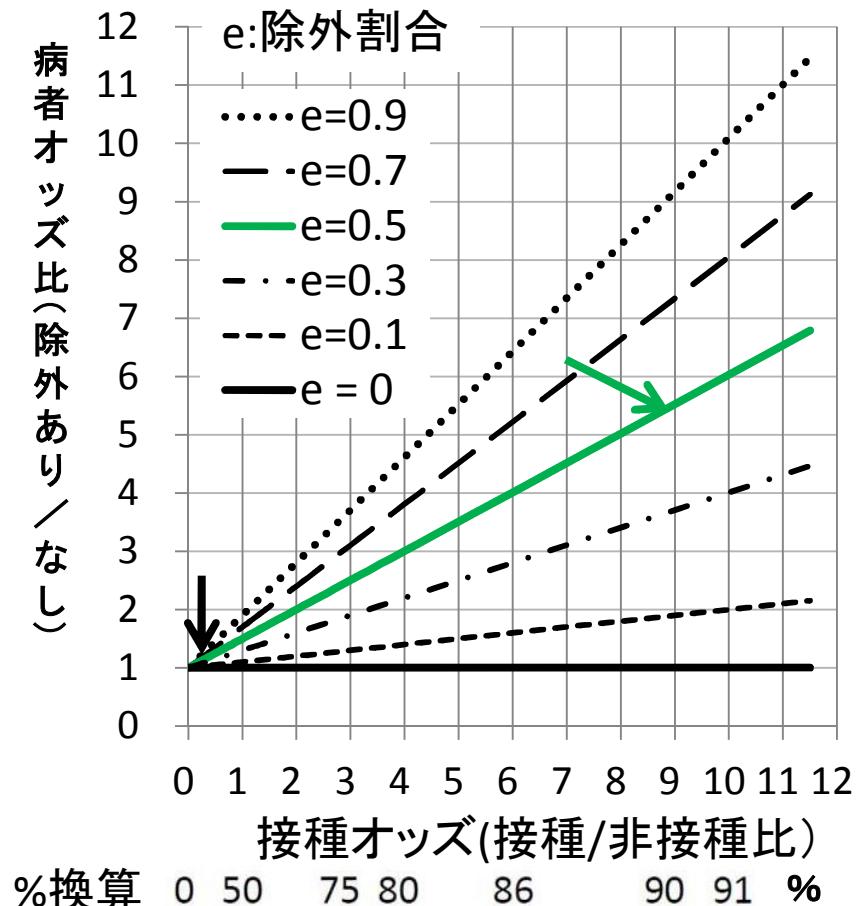
非接種群への病者除外バイアスの影響

病者除外「なし」に対する「あり」のオッズ比、“病者割合 a ” = 0.001 (0.1%として)

A: 接種程度:割合(%)表示

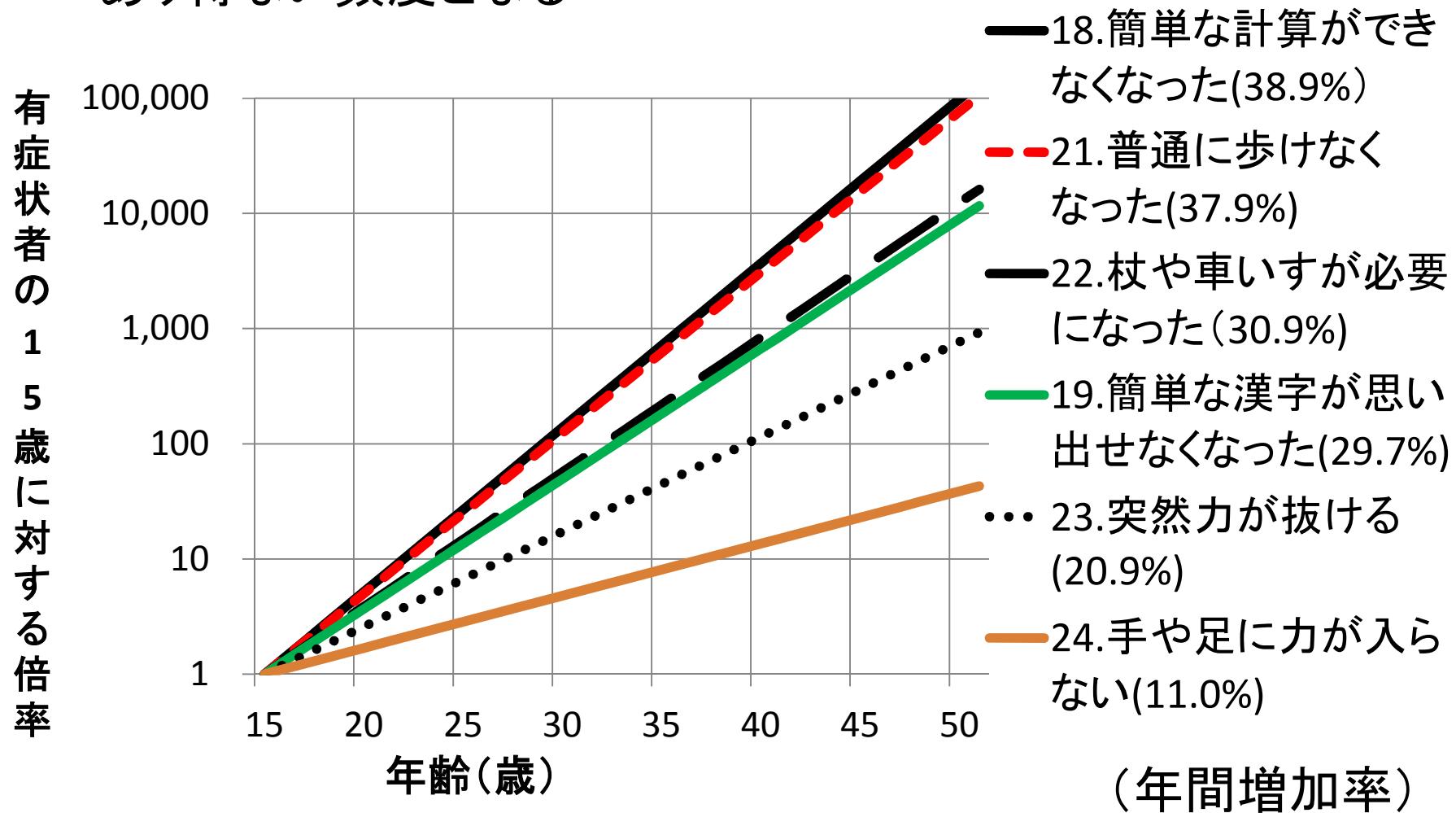


B: 接種程度:オッズ表示(接種/非接種)



接種率が15% (接種オッズ=0.18) 程度なら()↓病者除外の割合にかかわらず除外の影響は少ない。しかし、名古屋市のように接種率が90% (接種オッズ=9) では、その影響は大オッズ比は5を超える(→(病者の半数が除外された場合、すなわち $e=0.5$ の場合で))。

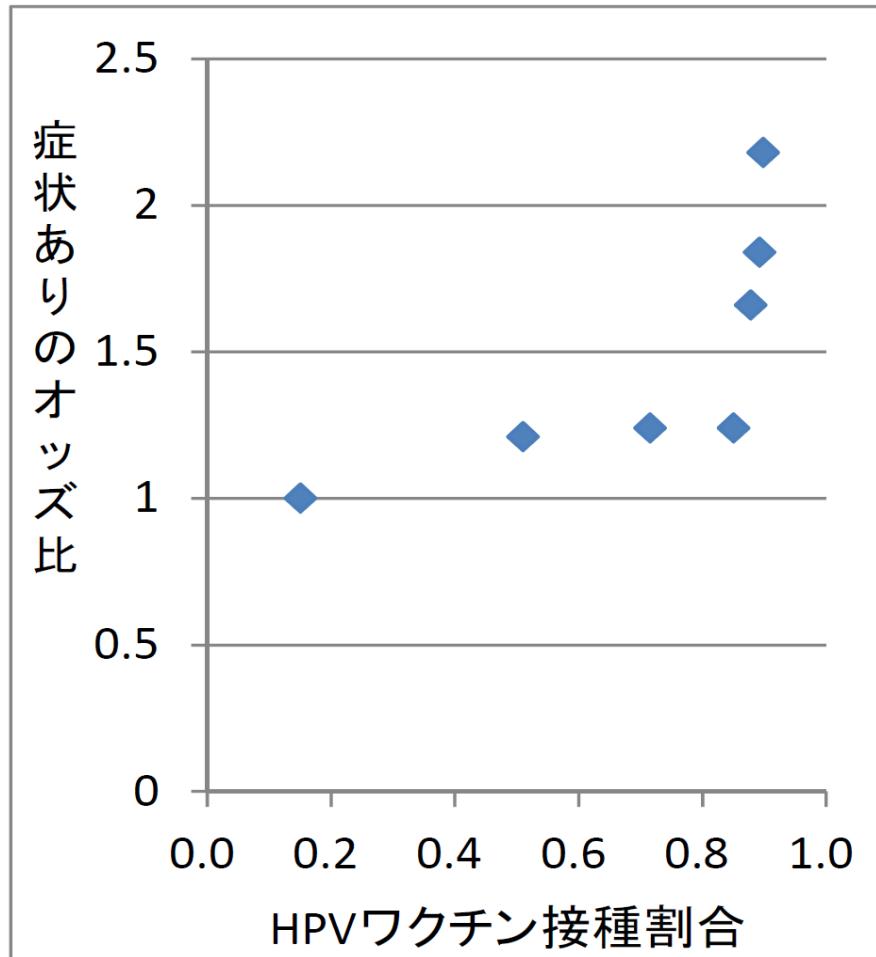
22歳以降の有症状者増加を15-21歳の増加率で予測 あり得ない頻度となる



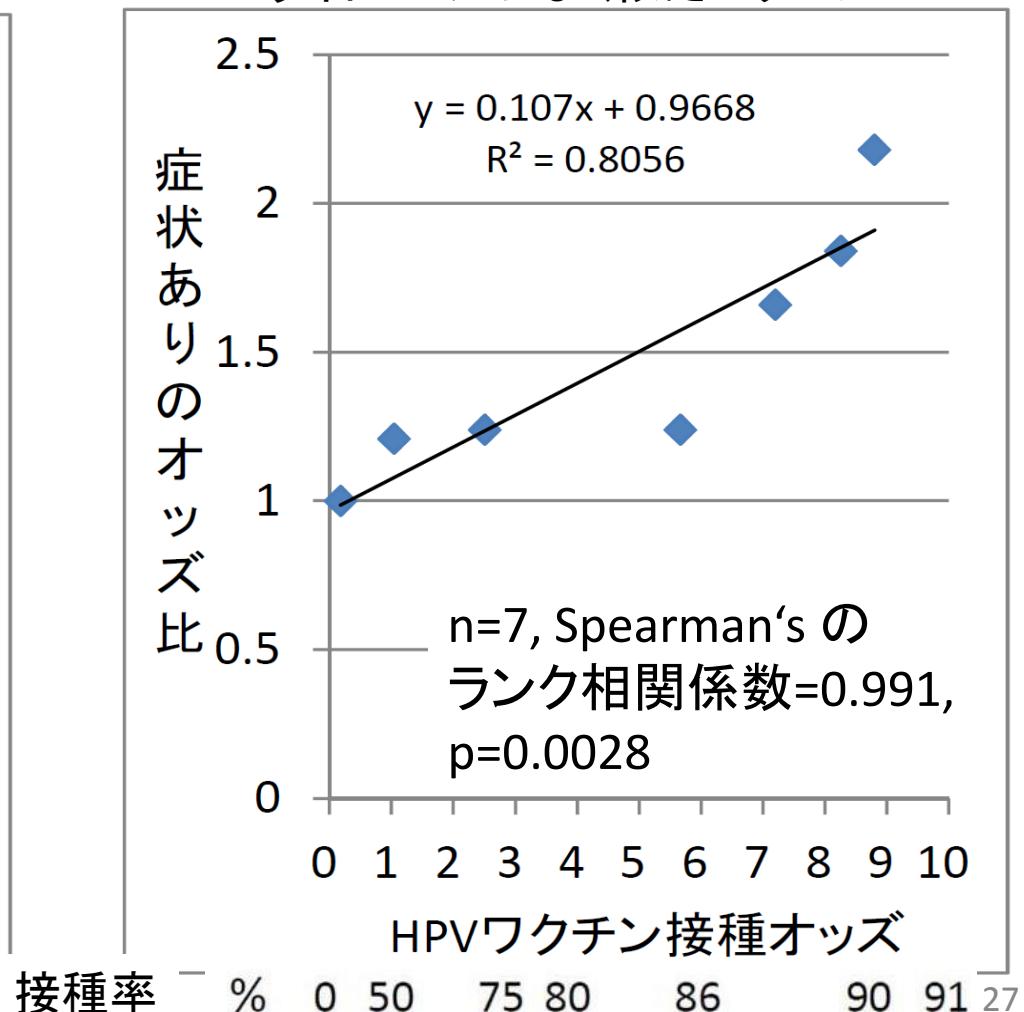
15～21歳の有症状の増加が年齢のためであれば、その後の女性の有症状者は、驚異的な頻度となる：あり得ないこと

調査への具体的影響: 24. 手や足に力が入らない 非接種群の各年齢の有症状オッズ比 (15歳=接種率15% = 1と比較して)

スライド25のAによく似たパターン

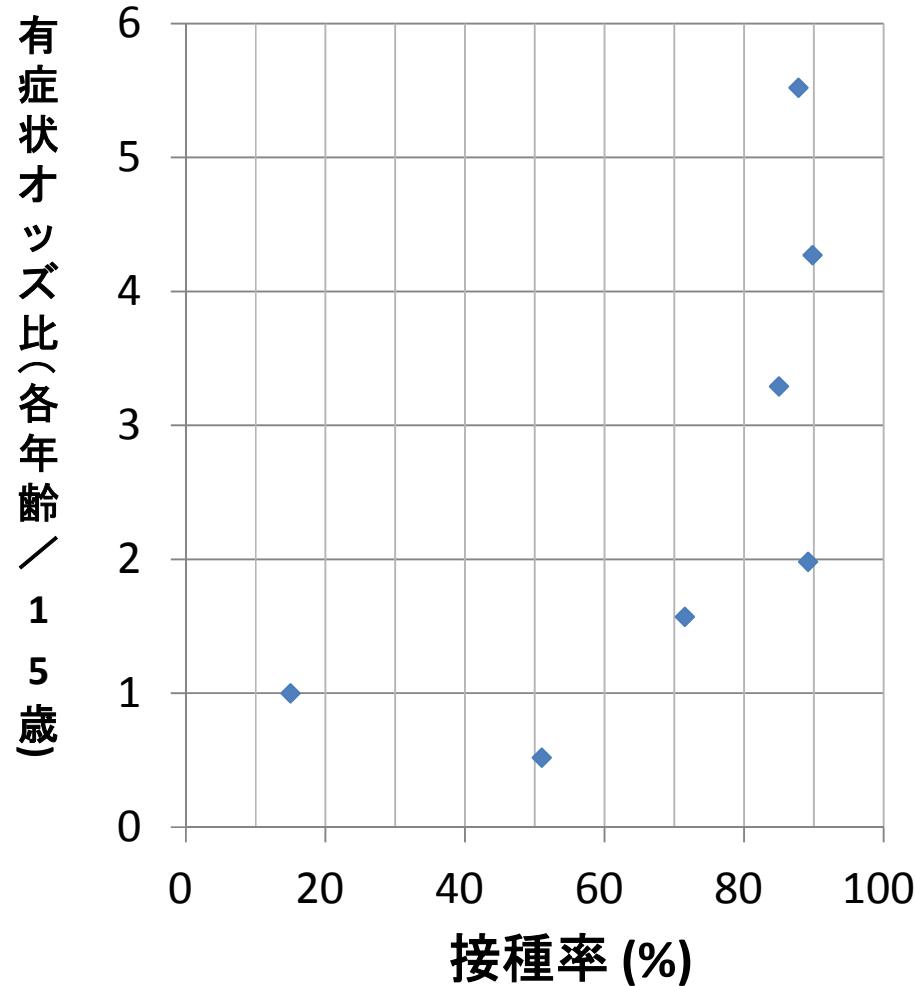


スライド25のBによく似たパターン

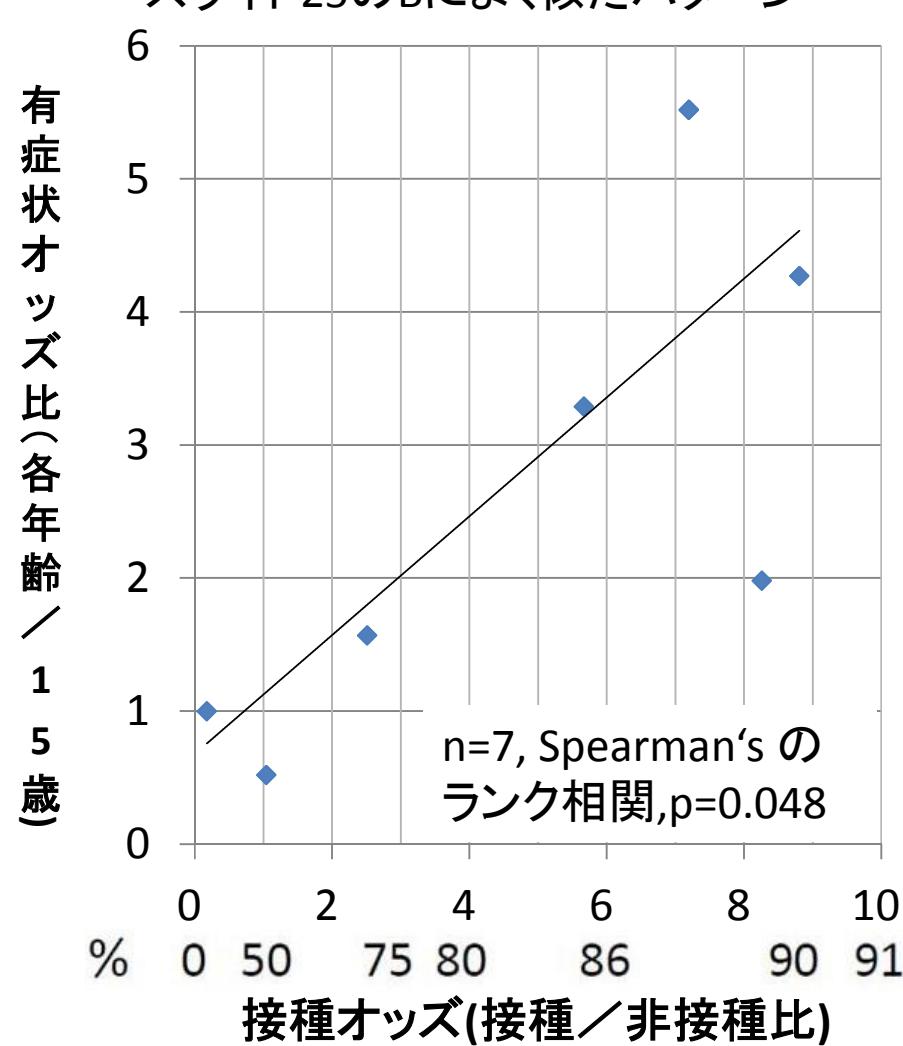


調査への具体的影響: 18. 簡単な計算ができなくなった
 非接種群の各年齢の有症状オッズ比:
 2000年生まれ(15歳)=接種率15%を基準(1.0)として

スライド25のAによく似たパターン

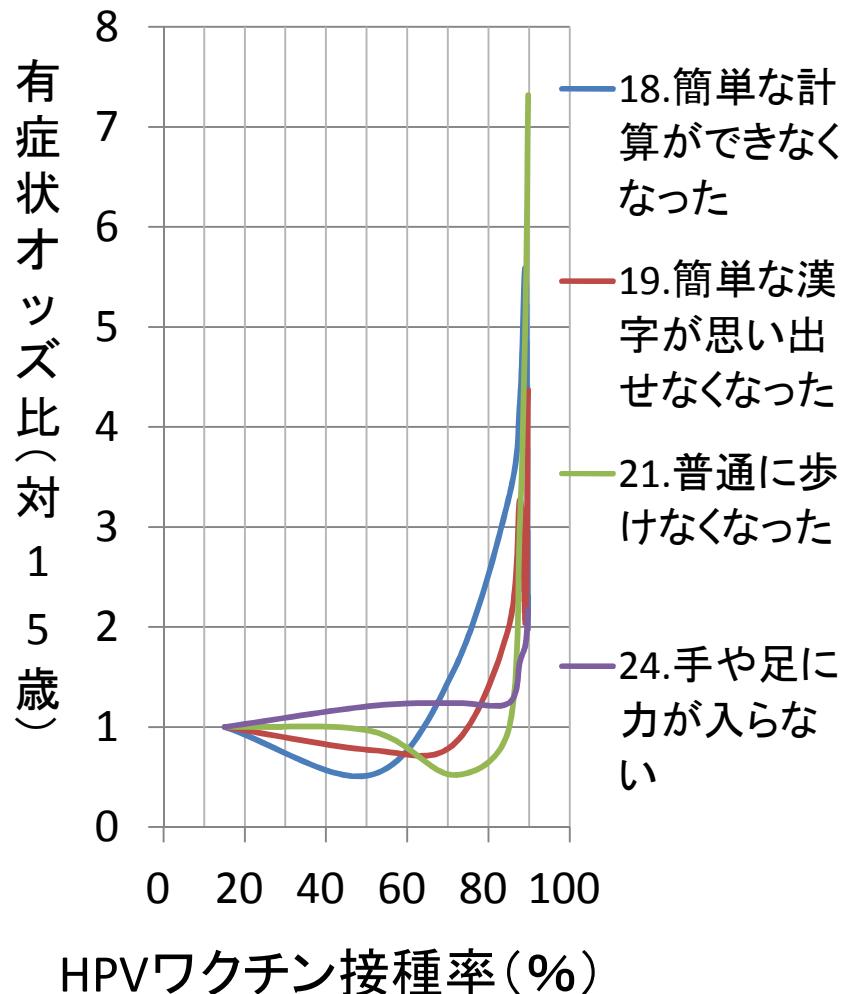


スライド25のBによく似たパターン

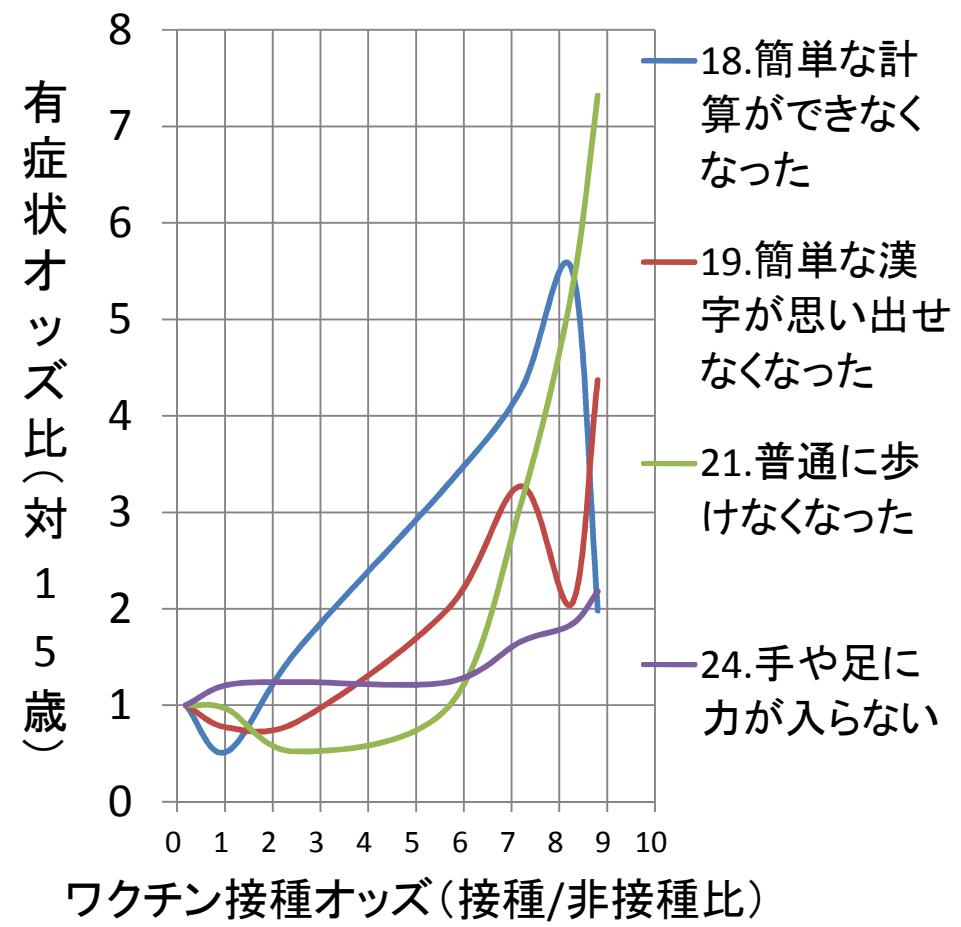


非接種者各年齢の症状有無比(オッズ)の 15歳(接種率15%)の症状有無比(オッズ)に対するオッズ比 ワクチン接種率との関係(症状: 18, 19, 21, 24)

スライド25のAによく似たパターン



スライド25のBによく似たパターン



HPVワクチン接種率と、非接種群の有症状者オッズ比との関連

名古屋市調査の表4をグラフにした

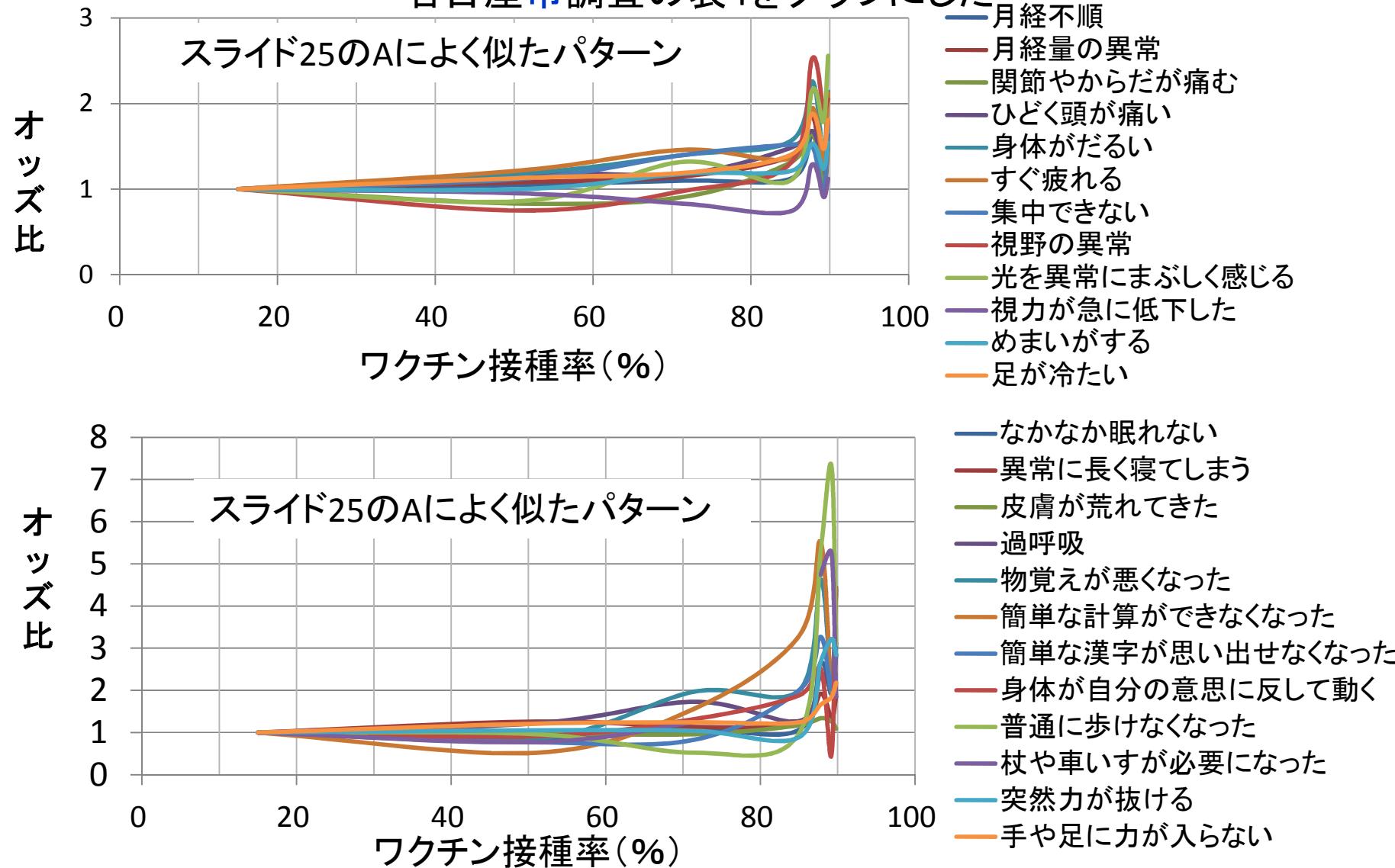
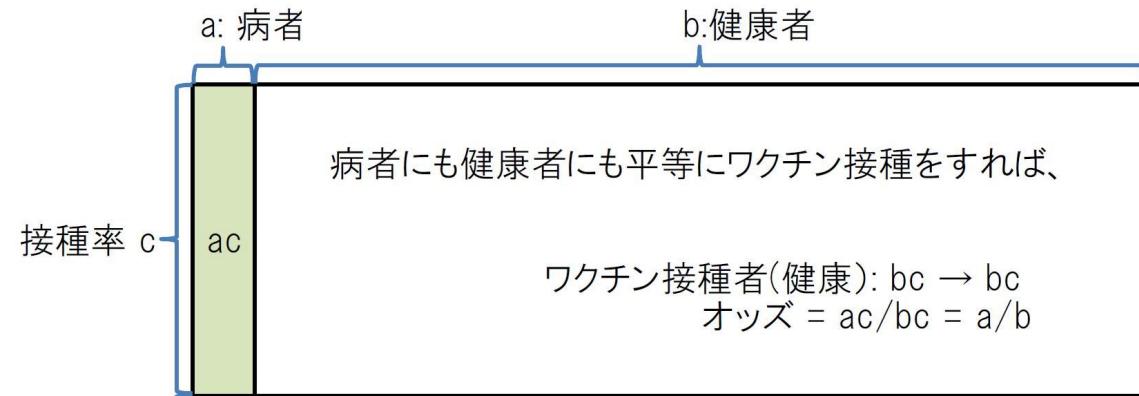


表4では、20歳前後(接種率87~90%)の非接種群で、オッズ比が3~7にも達した。原因は、年齢よりも、病者除外バイアスの影響がはるかに大きいと考えられる。

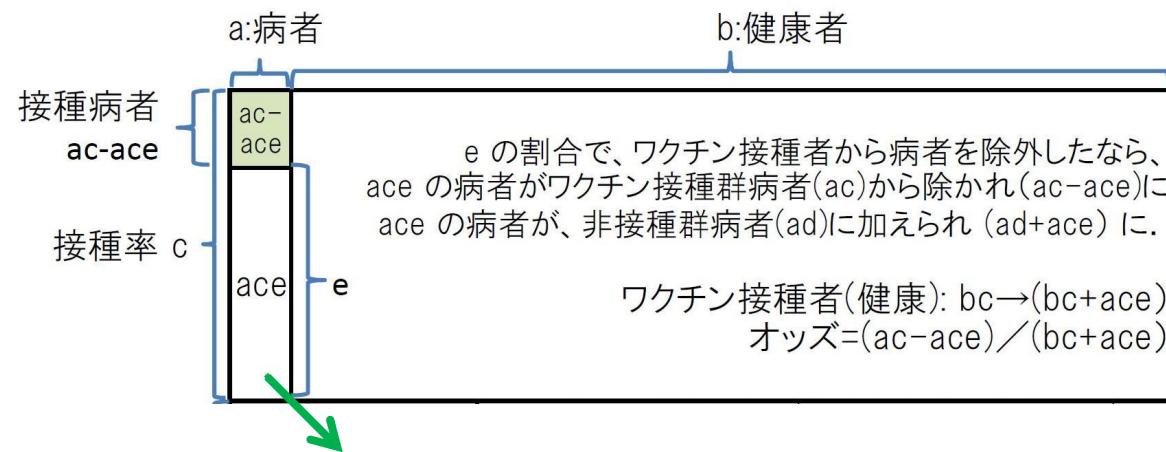
接種群における有症状オッズ比

一般的に

[1]病者が除外されない
場合のオッズは
 a/b



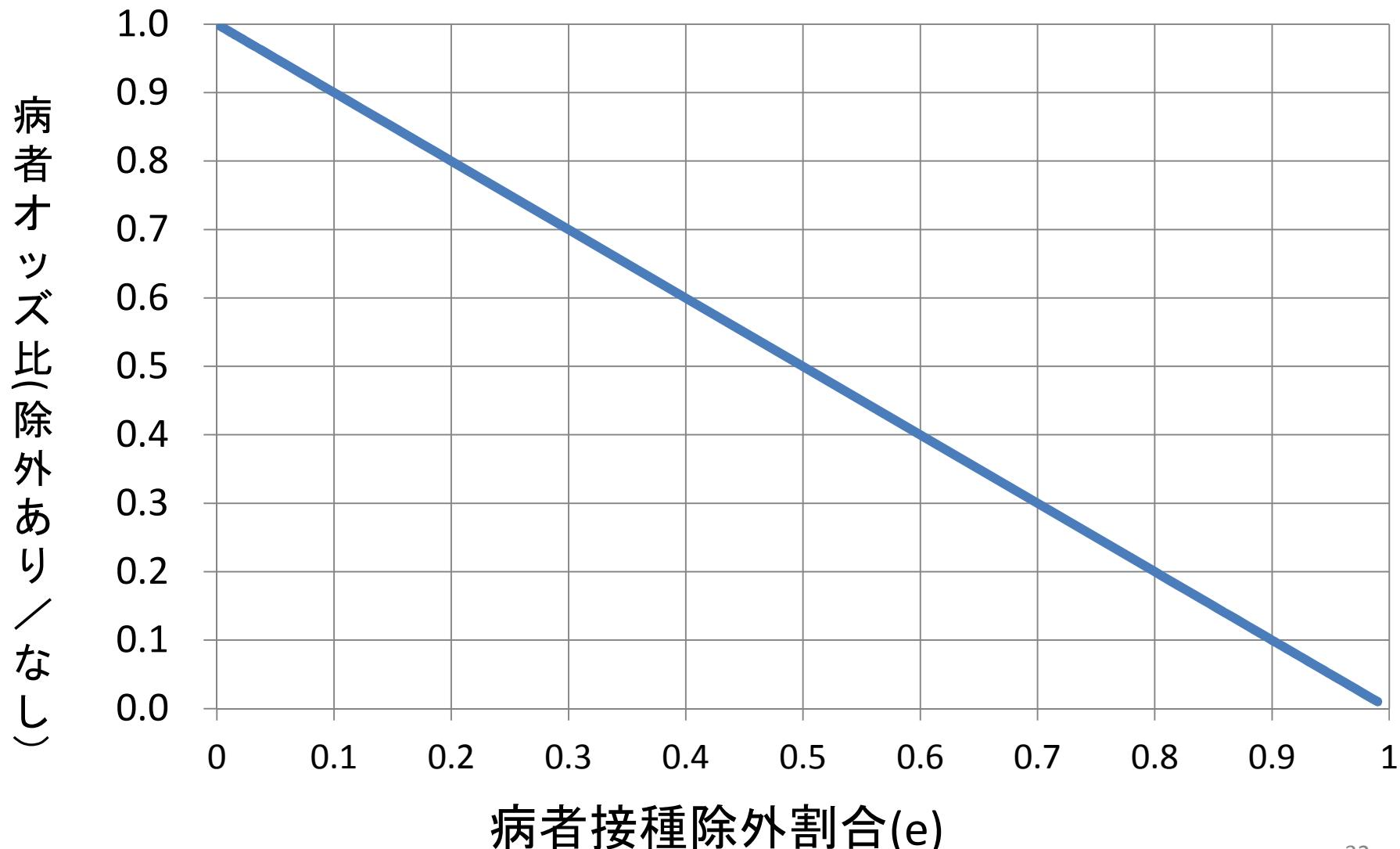
[2]病者が除外される
場合のオッズは
 $(ac-ace)/(bc+ace)$



であるから、 a/b を基準(1.0)とした両者の比(オッズ比)は
 $((ac-ace)/(bc+ace)) / (a/b)$
これが、接種群に生じる病者除外バイアスの影響である

接種群の病者オッズ比($e=0$ を基準として)

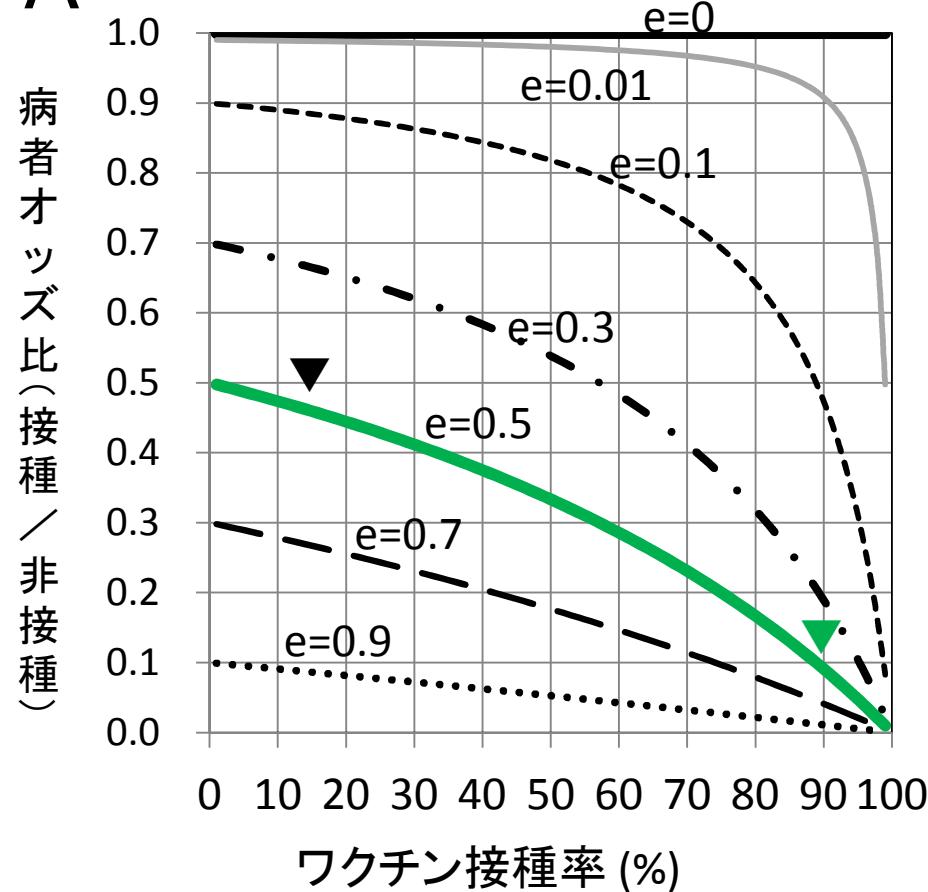
下図は、病者の割合が0.1%の場合。病者の割合が1%以下ならほとんど同様



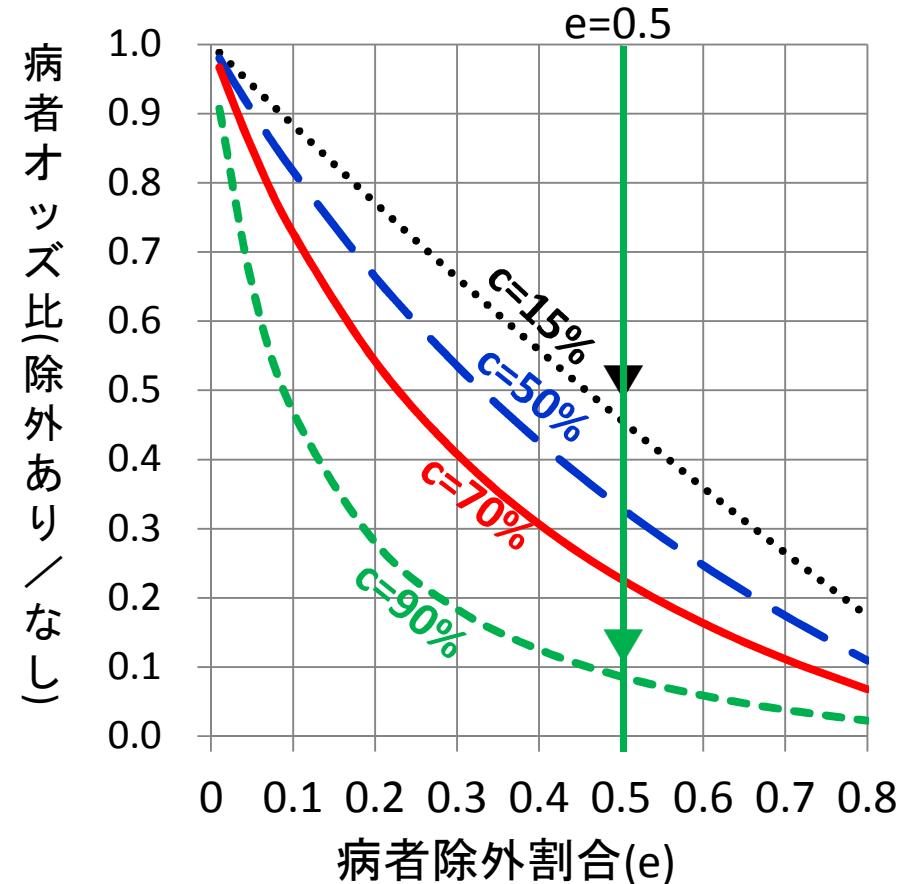
接種率(c)、除外割合(e)と有症状オッズ比との 理論的関係(仮定:ワクチンは無効/無害)

スライド25と32を総合すると、下図が得られる

A

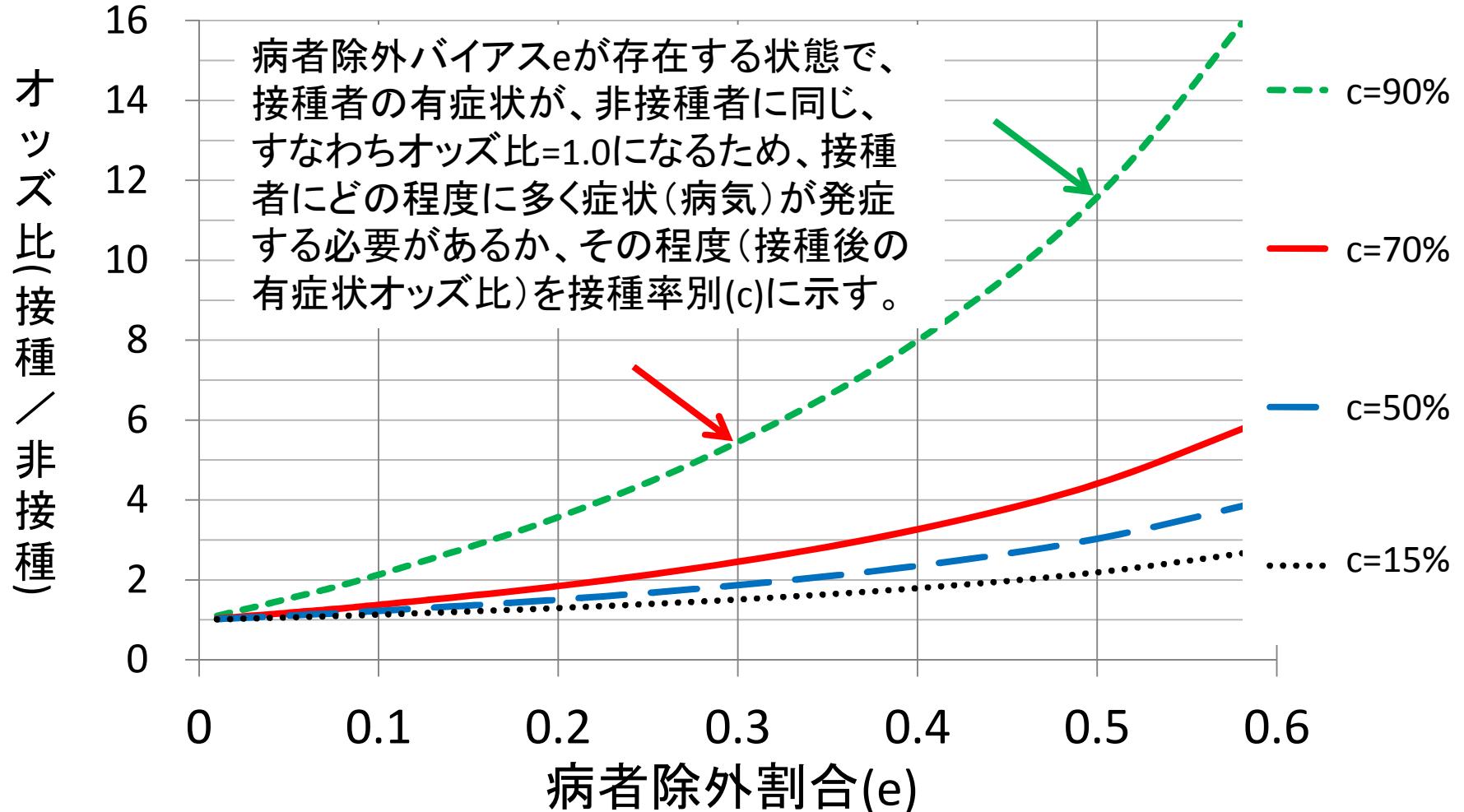


B



ワクチンが無影響でも、非接種群に対する接種群の病者オッズ比は、接種率15%でも0.5を下回る(▼)。そして、名古屋市のように、接種率が90%にもなると、それだけで非接種群に対する接種群の病者オッズ比は0.1(▼)となり、病者が10分の1になったように見える。

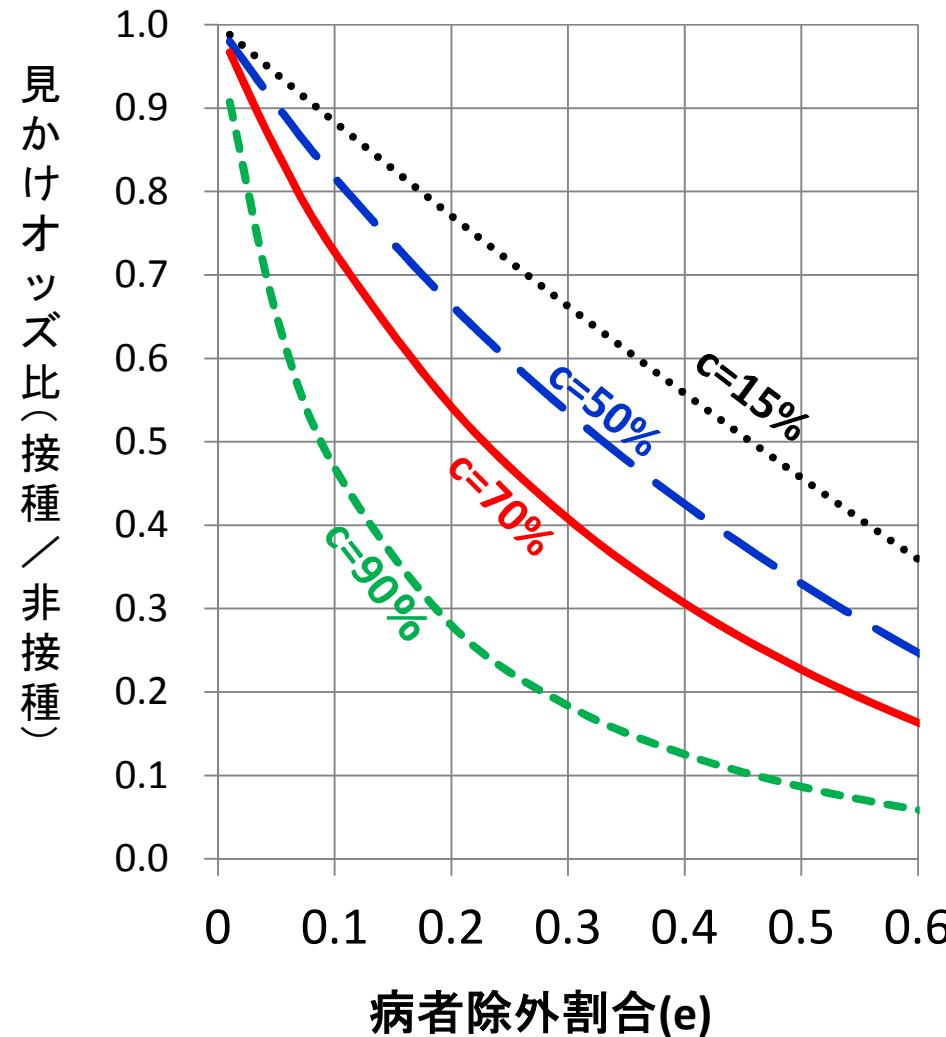
病者除外バイアスの影響の大きさ: オッズ比1となるために、害の大きさはどの程度必要か？



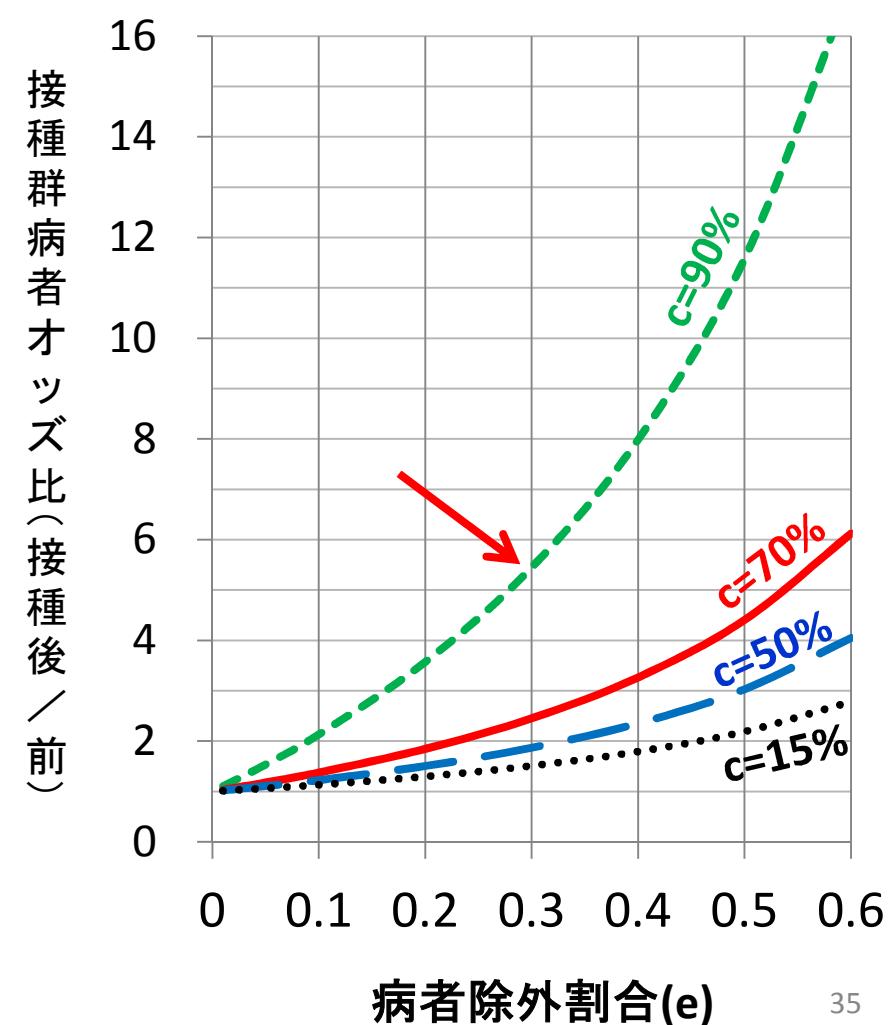
接種率が90%(0.9)に達すると(-----)、 $e=0.3$ (病者の30%が接種から除外)なら(→)、接種により接種前の**5.5倍多く**発症して初めて、非接種者と同じ(オッズ比1.0)になる。 $e=0.5$ なら(→)接種前の**11倍超**で初めてオッズ比1.0に。³⁴

病者除外バイアスの影響の大きさ:
 見かけオッズ比と、オッズ比1.0になるに必要な害の大きさ、を対比
 接種率90%なら、30%除外により($e=0.3 \downarrow$)、オッズ比5.5でやっと、見かけオッズ比1.0に

見かけのオッズ比(再掲)



オッズ比1.0になるに必要な害(再掲)



接種前の健康状態による調整を要するが、…

- 本来は年齢ではなく、HPVワクチン接種前の健康状態でオッズ比の調整を行う必要がある(15～21歳は差があってもわざか).
- 名古屋市調査では、接種前の日頃の健康状態を問っていない。したがって、普段の健康状態による調整ができない。
- しかし、収集データから、HPVワクチン接種の真の危険度にできるだけ近いオッズ比を、以下の方法で推定可能である。
- 症状別、接種年次別(年齢別)、接種・非接種別の、対象者、回答者、有症状者の人数を用いて、症状別、接種年次別(年齢別)の有症状者オッズ比と、その95%信頼区間を計算する(スライド37参照)
- これは同年齢どうしのオッズ比であり、年齢調整は不要。
- そして、病者除外バイアスが最も少ないはずの接種率15%(15歳)におけるオッズ比を基準にして、他の接種率のオッズ比を調整する。
- なお、これでも完全に病者除外バイアスが消えるわけではない(スライド33-B参照)。しかし、実際の危険度は、得られたオッズ比よりもさらに高いと推定することが可能である。

年齢別、症状別にオッズ比を計算するために必要なデータ

生年 (歳)	接種者					非接種者					合計					オッズ比(OR)		
	接種割合 (%)	全回答者数 N1	当該項目回答者数 N2	有症状者数 n	%	全回答者数 N1	当該項目回答者数 N2	有症状者数 n	%	全回答者数 N1	当該項目回答者数 N2	有症状者数 n	%	OR	95%信頼区間		P値	
																下限	上限	
H12 (15歳)	15.0	662	N2	n		3761	N2	n		4423								
H11 (16歳)	51.0	2123	N2	n		2038	N2	n		4161								
H10 (17歳)	71.5	3158	N2	n		1260	N2	n		4418								
H9 (18歳)	85.0	3766	N2	n		663	N2	n		4429								
H8 (19歳)	89.2	3725	N2	n		452	N2	n		4177								
H7 (20歳)	89.8	3749	N2	n		428	N2	n		4177								
H6 (21歳)	87.8	3565	N2	n		496	N2	n		4061								
全年齢	69.5		20818	357	1.7		9131	124	1.4	29949	481							

- 1)質問項目1～25(26)の症状について、データを集計する。そのうえで、
- 2)15歳におけるオッズ比を基準に、各年齢のオッズ比を補正する。
- 3)比較的頻度が低く、自発報告でHPVワクチン接種後に特徴的と考えられる項目8と17～26の症状、あるいは、2)で結果的にオッズ比が高く出た症状を少なくとも1つ有する人のオッズ比を計算する。

結論

- ・名古屋市調査結果は、HPVワクチンによる被害の大きさを予想させる。
- ・名古屋市は速やかに速報結果を撤回して、
- ・生データを公開し、
- ・第三者による解析が可能な状態にし、
- ・自らも、データを解析し直すべきである。

付録1：HPVワクチンの接種者と非接種者とを比較した、観察研究について(主要論文を出版年順に示す)(再掲)

関連なしとした論文

1. Siegrist CA, Lewis EM, Eskola J, Evans SJ, Black SB. Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 979-84
2. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: Findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2011;29: 8279-82.
3. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B et al. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ*. 2013; 347: f5906.
4. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S et al. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine* 2013; 31: 4961-7
5. Scheller NM, Arnheim-Dahlström L et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313:54-61

関連あり、あるいは関連を示すデータを有する論文

3. Arnheim-Dahlström 論文も一部には関連を示すデータあり
 6. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1225-31.
 7. Baril L, Rosillon D, Willame C, Angelo MG, Zima J, van den Bosch JH et al Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015 Jul 21 [Epub ahead of print]
- (上記のうち、1および4～7の論文の解説は、スライド41～44参照)

付録2: 病者除外バイアス考慮なく関連なしとする論文(再掲)

●2.Gee 論文:

- 1)接種者の対照群としてどのような人を選んだのか記載が不明確。この点だけでも信頼性を欠く。
- 2)HPVワクチン接種目的以外で受診した外来患者を対照群に選んでいる可能性が高いため、対照群には感染症患者が多数含まれ、自己免疫疾患の頻度がそもそも高いはずであり。対照としては全く不適切である。

●3.Arnhem-Dahlstrom 論文

- 1)スウェーデンとデンマークにおけるデータベースを駆使して、2006年から2010年の間に実施した10～17歳約100万人の少女を追跡した調査。
- 2)約30万人が少なくとも1回のガーダシルの接種を受け(平均2.35回)、接種開始から接種終了後180日間観察した。年齢や親の教育レベル、接種年などを調整し、53種類の神経疾患、自己免疫疾患、静脈血栓症などの罹患率を調査し、対照群とのリスク比を求めた。
- 3)その結果、検討した29疾患(群)のうち、ガーダシル接種者中から5人以上が発症した自己免疫疾患が23疾患。うち20疾患で有意差はなし。
- 4)しかし、病者除外バイアスを考慮していないにもかかわらず、3疾患でガーダシル群が有意に高かった:ベーチェット病(リスク比3.37)、レイノー病(リスク比1.67)、I型糖尿病(リスク比1.29)である。

付録3：有病率と罹患率を混同した論文

1. Siegrist 論文（厚労省の多発性硬化症30人発症の根拠論文）

分母：米国医療保険の加盟者数（2005年、9-18歳と19-30歳の女性）

分子：2005年1年間に1回でも自己免疫疾患などの病気で受診した人数

これは有病率である（罹患率は、新たに発症した患者数が分子となる）。

有病率＝ある時点で病気を有する人の割合

罹患率＝ある期間にある病気が新たに発生した頻度

自己免疫疾患は容易に治癒しない→有病率は罹患率の10～30倍

・例えば世界各国の多発性硬化症の有病率/罹患率の比は、平均20

・したがってSiegristらの頻度は、ワクチン接種後に新たに発生する自己免疫疾患の罹患率との比較には使えない。

・Siegristらのデータ：多発性硬化症/視神経炎は有病率5.1人/10万人

罹患率は0.25人/10万人年程度と推定される。これは、一般人口の同年齢女性の多発性硬化症罹患率（1～5人/10万人年⁷⁾）より低い。

・1か月当たりに換算すると0.021人/10万人月、330万人では0.7人にすぎない。日本人の多発性硬化症罹患率は、欧米の10分の1以下と低いので、1人発症していても、発症率が高い可能性がある。実際はすでに3人の報告があり、自然発症よりも高い。

・厚労省は、Siegristらのデータを用いて、330万人で30人の多発性硬化症が発症しなければならないとしているが、上記理由により、間違いである。

付録4 : self-controlled case series (SCCS)

自己コントロール症例シリーズ法の問題点

- 4.Donegan論文
- 5.Scheller論文 はいずれも、
self-controlled case series (SCCS) の方法で行われた研究。
- この方法は、症例のみを用い、自分自身の薬剤不使用時の状態(使用前、あるいは、使用終了後)を対照として、薬剤使用中の病気の発症頻度を比較する方法。
- この方法は、薬剤の影響が、使用開始後、ごく短期間に現れ、
薬剤の使用を中止すれば、害が短期間で消失するような場合
にのみ応用できる方法。
- HPVワクチンの害は接種後**長期経過後にも発症する。**
ところが、影響が現れるのは1年後程度として、リスク比を計算し、有意差がなかったとした。
 - ・18か月後まで発症するとして計算すると、有意ではないが、リスク比は上昇していた(Donegan: RR=1.47, p=0.25)。
 - ・RCTの追跡調査では、3~4年以降にさらに増加傾向があるため、この方法はリスク評価には不適切である。

付録5:HPVワクチンと症状との 関連あり／関連を示すデータを有する論文

6. Geier 論文 と 7. Baril論文

いずれも、病者除外バイアスの影響を受けない

6. Geier 論文について

- ・FDAのワクチン有害事象報告(VAERS)データベースを用い、
- ・HPVワクチン使用と、自己免疫疾患の危険度を推定する症例対照研究を実施(症例・対照とも、女性のみ、年齢は18～39歳)。
- ・オッズ比(95%信頼区間)は:

胃腸炎(自己免疫性)4.6 (1.3-18.5), 関節炎: 2.5 (1.4-4.3),
SLE: 5.3 (1.5-20.5), 血管炎: 4.0 (1.01-16.4), 脱毛: 8.3 (4.5-15.9),

中枢神経系病変: 1.8 (1.04-2.9)であった。さらに、

- ・リウマチ因子/抗核抗体/**抗リン脂質抗体陽性者**は、HPVワクチン接種者で多かった。オッズ比=4.8 (2.7-8.7) ($p<0.0001$)。

付録6：7. Baril論文：

著者らは関連を否定、データは関連を示す

目的：妊娠初期におけるHPVワクチン接種の流産への影響を評価。

対象者：15～25歳の妊娠女性。

曝露：接種前30日から最終接種45日（～90日）後までに妊娠第1日

非曝露：最終接種から4-18か月後に妊娠第1日。

結果：妊娠第1日目の年齢で調整した対照妊婦に対する、HPVワクチン曝露妊婦のハザード比(95%CI)は1.30 (0.79-2.12)であった。

Barilらの解釈：流産リスク増加のエビデンスはない。

問題点：

1)-30～+45日における、ワクチン接種回数と、流産リスクとの間に、用量-反応関係があった。ハザード比(HR)は、

1回接種1.11 (0.64-1.91)、2回接種2.55 (1.09-5.93, p=0.03).

2)HPVワクチンRCTでは、接種3年以降にも自己免疫疾患が変動・増加するため、接種後4～18か月後の妊娠にも悪影響があるはず。
流産のリスク比2.55でも、過小評価である。

3)HPVワクチンは、抗リン脂質抗体を陽性化させること、を考慮すれば、HPVワクチンは流産の危険性がある、と結論すべきである。

他の資料もご覧ください

このスライドは薬のチェックTIP誌65号:2016年5月号の記事
“HPVワクチン被害と「病者除外バイアス」”の補足資料です。
本文と合わせご覧ください。なお、薬のチェックTIP誌57号

(2015年1月 http://www.npojip.org/chk_tip.html#No57)



「薬のチェックは命のチェック」

(<http://www.npojip.org/contents/book/1.html>)

No52



No53



No54



にも、HPVワクチンの害に関する関連記事(アジュバントの害、一般人口と比較してHPVワクチン接種後には自己免疫疾患が多発すること、など)の記事が満載です。参照ください。なお、このスライド、および、薬のチェックTIP誌57号(2015.1月号)と65号(2016.5月号)の記事は、いずれも、出典を明記して頂いたうえで、できるだけ広めていただけます。