

HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」

名古屋市は、速報を撤回し、適切な解析のやり直しを

はじめに

名古屋市は、2015 年 9 月に実施した HPV（子宮頸がん予防）ワクチン接種・非接種者の症状に関する調査「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」（以下「名古屋調査」）[1]の速報結果を、同年 12 月 14 日に公表した [2-4]。対象者 7 万人、回収者は合計 3 万余人に上り、ワクチン接種者だけでなく、接種しなかった人からも情報を集めた、貴重な調査である。

速報結果つまり中間解析では、高い年齢ほど有症状者が多かったとして、年齢で補正した結果、「今回調査した 24 項目の症状について、ワクチン接種者に有意に症状のある人が多い項目は無かった」と結論した。調査を担当した鈴木貞夫氏（名古屋市立大学公衆衛生学教授）は、「結果の信頼性は高い」とし、HPV ワクチン接種と接種後の症状との関連を否定するコメントを発表している [5]。

名古屋市は、本年（2016 年）1 月中を目処に名古屋市公式ウェブサイトに掲載する予定と発表し [2]、当センターのデータ公表の要望に対しても、1 月末を目処に、第三者が分析できるように、生データ（個人情報につながるものを除く）の公表をする予定と、事務局から連絡を受けた [6]。しかし、すでに 4 か月を過ぎようとしているが、いまだ公表されていない。こうして、査読を受けない速報結果が独り歩きしている。

本稿では、名古屋市の速報が見逃した最大の問題点「病者除外バイアス」の影響の大きさを検証する。

年齢では考えられない異常な有症状者の増加

名古屋調査の年齢調整の問題点を検証しよう。

非接種者において、調査の 24 項目中「18. 簡単な計算ができなくなった」「21. 普通に歩けなくなった」人は、年齢が 1 年上がる毎に「18.」では 1.39 倍、「21.」では 1.38 倍増えると推定された [4]。この割合で有症状者が年齢とともに増加するとどうなるか。26 歳では 15 歳の 30 倍超（1.38 倍の 11 乗）、30 歳では 100 倍超、37 歳で 1000 倍超、44 歳で 1 万倍超、51 歳ではなんと 10 万倍を超える。

もちろんありえないことであり、この年齢調整方法が間違いと判るだろう。

名古屋市では、HPV ワクチンの接種率が 85 ～ 90% という時期があった。今回の調査時に 20 歳になっていた女性の約 90% が接種していた。そのため、残り約 10% の非接種者に「病気がち」の女性が集中したのであろう（病

者除外バイアスの影響）。そして、15 歳女性で、非接種者の有症状率が最低であったのは、年齢の低さではなく、接種率の低さ（15%）が関連している。接種率が低ければ、理由の如何を問わず、接種から除外される病者の混入が少なくなる。

病者除外バイアスまたは健康者接種バイアス

もともと病気の人やワクチン接種当日に発熱などのある人は、接種から除外される。そのため、接種時には、ワクチン接種者は非接種者よりも健康であり、ワクチンに効果がなくても効果があったかに見え、害は過少評価される。このことを、疫学では、Healthy vaccinee effect（健康者接種バイアス）[7]、あるいは、選択バイアスの一種 frailty selection bias（病者選択バイアス）[8] とも呼ばれる。ここでは、一般の薬剤の評価にも応用できる frailty exclusion bias（病者除外バイアス）[9] を用いる。

これを無視して、真の HPV ワクチンの害は評価できない。

バイアスの影響の強さ

そこで、病者除外の影響の強さを理論的に検討しよう。まず、図 1 で病者が除外されない場合を説明する。

「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 となる。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。

次に、病者が除外された場合を図 2 で説明する。

図 1：病者除外バイアスがない場合

	a: 病者	b: 健康者
接種率 c	ac	bc
非接種率 d	ad	bd

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 = $ac/bc = a/b$
ワクチン非接種者(健康): $bd \rightarrow bd$
オッズ = $ad/bd = a/b$

図2：病者除外バイアスがある場合

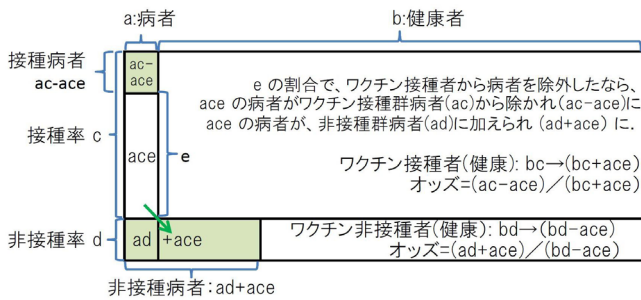


図1のac（接種群の病者）のうち、eの割合でワクチン接種から除外され、非接種群に入れられる人がいると仮定しよう。除外される人の割合は、aceで表される。すると、図2における接種群の病者はacよりもaceだけ少なくなり、非接種群の病者は、adにaceが加わる（増える）。それとともに、接種群の健康者はace増加し、非接種群の健康者はaceだけ減少する。

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。

除外割合eが0（ゼロ）でない限り、ワクチン接種群の、非接種群に対する病者のオッズ比は、常に1.0を下回る。これが、「病者除外バイアス」または「健康者接種バイアス」の理論的根拠である。

病者除外バイアスの影響

上記の考え方に基づいて、仮にワクチンが無害として、1000人に1人の病者がいる集団に、1～99%の接種率でワクチンを接種し、病者除外の割合（e）を0、0.01、0.1、0.3、0.5、0.7、0.9とした場合の病者除外バイアスの大きさを図3に示す。図3-Aは、非接種群の病者オッズ比（除外あり／なし）であり、3-Bは接種前における病者オッズ比（接種群／非接種群）である（詳細は図3脚注参照）。

接種前の健康状態による調整を

本来は、年齢だけでなく、HPVワクチン接種前の健康状

態で、危険度の調整を行う必要がある。しかし、名古屋調査では、接種前の日頃の健康状態を問うていない。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を推定する方法はある。

症状別、接種年次別、接種・非接種別の、対象者数、回答者数、有症状者の人数から、症状別、接種年次別の、有症状者のオッズ比とその95%信頼区間（95% CI）を計算すれば、同年次の人のオッズ比であるため、年齢調整の必要はない。

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著調整するよう提案する。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（図3-B参照）。

結論

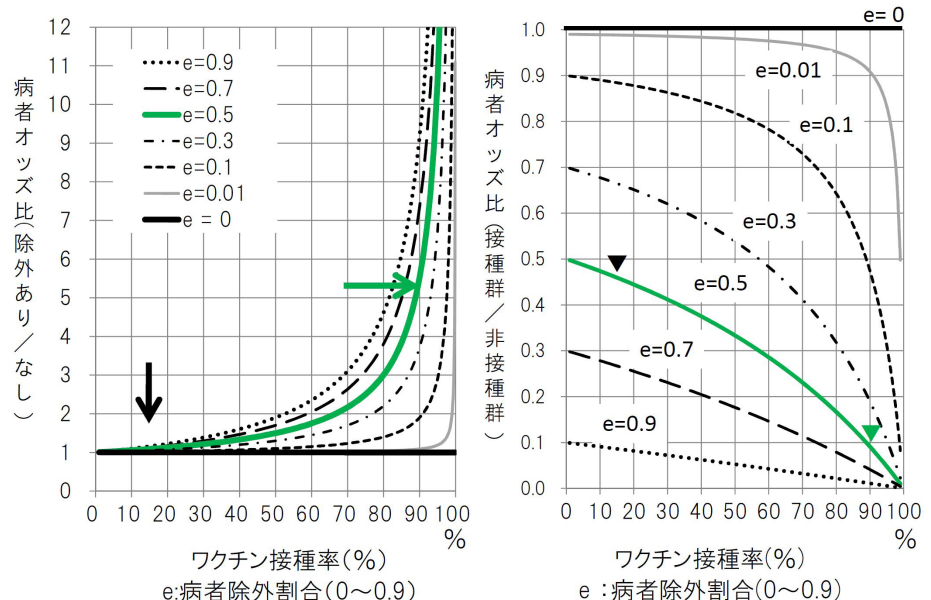
名古屋市は速やかに、データを公開し、速報の結果は撤回して、データを解析し直すべきである。

（参考文献は71頁参照）

図3：病者除外バイアスの影響（ワクチンは無害として）

A. 非接種者への影響

B. 出発点の病者除外バイアス



A. 接種率が15%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%にも上ると、その影響は大きく、オッズ比は5を超える（→：e=0.5）。名古屋市調査の表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にも達した症状が少なくない。その原因は、年齢よりも、病者除外バイアスの影響はるかに大きいと考える。

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。したがって、この場合は、接種前の健康状態で未調整のオッズ比を10倍にした値が、真のオッズ比に近い。病者のどの程度が除外されたか不明だが、90%の接種率で、3割が除外（e=0.3）されたなら、得られたオッズ比を5倍、7割が除外されたなら（e=0.7）、20倍にする必要がある。