

## 特集

## 再び動き出した HPV ワクチンと名古屋スタディ

鈴木貞夫\*

## はじめに

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンは2013年4月に定期接種となったが、接種後に慢性疲労や歩行困難などの報告が相次ぎ、2カ月で勧奨は停止した。ワクチン接種を契機として重篤な有害事象が報告されたことから、安全性が確認されるまでの間、強い勧奨を一時中止するという勧告は妥当と考えられたこと、接種希望者については定期接種として接種可能な環境を維持したことなど、勧奨の一時中止そのものは妥当なものだったと考えられる。しかし一方で、その後の接種率は1%を切るまでに低迷し、海外と比較しても著しく低い。日本のこの状況については、2015年にWHOから名指しで懸念する声が出されていた。また「一時」のはずだった勧奨差し控えもすでに8年以上にわたっており、その間に蓄積されたエビデンスを踏まえ、一刻も早く決断すべきという主張は以前よりなされていた。

本年11月12日の厚生労働省の専門部会においてHPVワクチンの積極的接種勧奨差し控えを終了するとの結論が出された。厚労省は今月中にも、約8年ぶりに勧奨を正式再開し、自治体へ開始時期などを通知するという急展開を見せている。勧奨差し控えは、安全性への懸念から行われたもの

なので、現時点でのワクチンと接種後の多様な症状の関連性についての国内外の調査によるエビデンスは「積極的勧奨を妨げる要素はない」との認識で専門部会が一致するまでに蓄積されたということと考えている。

自身が関与した「名古屋スタディ」は、前述の「ワクチンと接種後の多様な症状の関連性についての国内外の調査によるエビデンス」のひとつであるが、この項では、本研究の背景、結果、影響などについて、疫学的な立場から考察を試みたい。

## I. 名古屋スタディに至る経緯

本研究は、「全国子宮頸がんワクチン被害者の会 愛知県支部(以下、被害者の会)」と「愛知県 HPV ワクチン副反応対策議員連絡会」が、名古屋市長河村たかし氏に調査の要望書を提出し、市長が実施回答した2015年1月から計画され、名古屋市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学分野(鈴木)に調査依頼があったのは同年4月であった。調査研究を引き受けるについてのこちらの条件は、①関連についての分析疫学が実施可能なデザインであること、②データを公開すること、③論文執筆の許可、の3つで、すべてにおいて承諾が取れたため、その場で引き受けた。なお、私はそれまでワクチン関係の仕事をしたことはなく、名古屋市が私に依頼してきた経緯について、私個人は承知していない。

その際感じたのは、①実際の危険度(オッズ比)はいくつになるだろうという学問的な興味、②実際に関連が出たときのインパクトの大きさ、③名

— Key words —

HPV ワクチン, 有害事象, 疫学

\* Sadao Suzuki: 名古屋市立大学 大学院医学研究科  
公衆衛生学分野

古屋市の役所らしからぬ対応への評価、である。特に③については、名古屋市が特にリーダーシップをもってこの調査に乗り出す理由はないし、このようなことに予算がつき、実施されることは極めて例外的なことと思われた。事実、それまでにこの種の研究はなかったし、名古屋スタディが現在も唯一の自治体主導の疫学研究である。いずれにせよ、日本初の仕事の依頼を受けたことは名誉なことでもあり、正しい結果を出すために、きちんとしたデザインを考えなくてはと身の引き締まる思いであった。

妥当性の高い研究とするために、事前に考慮したのは、何よりも回収率を上げる方法であった。最も効果があったのは、家族の記入を可としたことであろう。回答票に記入者の情報があれば、必要に応じて後から除くこともできるため、これはよいやり方だったと考えている。対象は、接種率の高かった 1994～2000 年度生まれの名古屋市在住の女性全員の約 7 万人であったが、回収数は 3 万人を超え、回収率は 43.4% であった。記入を本人に限れば回収率は 30% を割り込んでいた。症状は被害者の会に依頼して出されたものをすべて使用した。

## II. 名古屋スタディの結果と影響について

名古屋スタディの解析は疫学、統計学的に見れば非常に基本的なもので、なかでも主解析は、接種者が非接種者に比べてどのくらい症状を訴える危険度が高いか(オッズ比)を症状ごとに求めたシンプルなものである。年齢が交絡している可能性を考慮し、年齢で調整した多変量ロジスティック解析を行った。詳細については文献<sup>1)</sup>を参照されたい。なお、年齢調整は疫学研究で広く行われるもので、例えば 7 学年別々にオッズ比を求めて、その加重平均をとるなど、年齢と接種・症状の分布の不均衡を是正する目的で行われ、様々な方法がある。結果として、年齢調整した全 24 症状のオッズ比で、有意に 1 を超えたものはなく、ワクチンが症状のリスクとなっているという仮説は採択されなかった。その他の副次的な事項についても散発的に有意な項目は出るものの、特定の症

状で高いオッズ比がみられることはなく、症状の集積も観察されなかった。研究結果は非常にシンプルで、通常の解析を丁寧に行えば、ここからリスクを探し出すことは困難だろう。

しかし、鈴木・細野論文が出版された直後から、薬害オンブズパースン会議(以下、薬害会議)からの批判的な「見解」や、薬害会議メンバーによる論文<sup>2)</sup>(以下、八重・椿論文)などが出されている。八重・椿論文は、調査票のデータがネット上に公開されたのを受けて書かれたものであり、鈴木・細野論文と同じデータを使用したものである。同じデータから解析により多少異なる結果が出ることはあるだろうが、大きく異なる結果を出した論文を、元の論文と無関係なところに置くのは問題である。この話で言えば、八重・椿は鈴木・細野と異なる結果を出したなら、鈴木・細野論文の掲載誌の Papillomavirus Research 誌にレターを出すべきであり、ウイルスとも疫学とも直接関係のない日本看護科学雑誌(英文誌、以下、JJNS 誌)に出すべきではなかった。

問題の多い論文であったため、JJNS 編集に撤回要求のレターを 2 度にわたって出し<sup>3,5)</sup>、八重・椿の回答<sup>4,6)</sup>とともに出版されている。しかし、JJNS 誌は撤回をしない判断で、この話を終結させている<sup>7)</sup>。JJNS 編集は、この問題を「解析の違いによる結果の多様性」という文脈でとらえているが、同じ症状「簡単な計算ができない」に対してのオッズ比が 0.70 と 4.37 というのを、「多様性」でくくるのは問題だろう。この討論についての材料は、すべて JJNS に公開されているが、私はこの問題は多様性などではなく、方法論的誤謬だと考えており、4.37 というオッズ比はワクチンのリスクを示すものではなく、バイアスと不適切なプレゼンテーションの結果という考えである。

例えば、八重・椿論文では、年齢調整をデータが満たすべき条件を満たしていないので不適切という立場をとっている。しかしこの前提は、年齢を連続量として調整する場合についてのみのものであり、年齢をカテゴリーとして調整する場合には当てはまらない。年齢調整解析によって、年齢を連続量として扱うか、カテゴリーとして扱うか

を議論することはあっても、年齢を調整しないという選択肢はあり得ない。このあたりの議論を「多様性」でくくるのは間違いであるというのが私の主張である。詳細な問題点はJJNSのレターを参照願いたい。問題点のみを列記すると、①接種群と非接種群で系統的に異なる「研究期間」を使用していること、②交互作用存在下の主効果の意味が誤解を招いていること、③年齢調整の概念が理解できていないこと、④非接種対照群の選択が偏っていること、⑤多重比較が行われていないこと、⑥潜在的・実質的な利益相反(COI)と資金源の記載がないこと、となる。⑥のCOIについては、薬害会議にはHPVワクチン薬害訴訟の弁護団のメンバーもおり、この件について中立の立場にいるとは考えにくい。

### Ⅲ. 因果関係とワクチンのこれから

国内の研究において、ワクチンと接種後症状との関連を直接評価できる分析疫学研究は名古屋スタディのみである。分析のためには、ワクチンの接種・非接種と症状のあり・なしが、同等なデータからとれることが重要で、接種者の追跡研究では非接種者のデータがなく、病院での症状を主眼とした研究では無症状のデータは得られない。もちろん、公開データや外部のデータで代替することはある一定程度可能ではあるが、通常、それで比をとったりはしない。厚生労働省科学研究費補助金を受けた「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(祖父江班)」の全国疫学調査<sup>8)</sup>が、「HPV接種歴のない者においても、HPV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、一定割合存在した」と総括したのは、これが基本的には記述研究だからで、注意事項にも「因果関係に言及する調査ではない」と明確に書いてある。

そもそも、厚生労働省の積極的接種勧奨差し控えの発端となったのは、接種後の症状についての個々のエピソードの集積であり、関連についての分析研究によるものではない。緊急避難としての「一時的な」接種勧奨差し控えであれば、このような措置が妥当と言っても、8年間の間に、これを

裏付ける分析疫学研究結果が出ていないことから、症状との因果関係についての専門医委員会の判断は納得できるものだ。

意思決定分析において、ワクチン接種の意思決定に際しては、ワクチン接種の判断後に現れるすべての効用値(利益・不利益を数値化したもの)とその確率をかけたものを、接種・非接種の双方で合算し、合計値の多い方をとるという方法がよく用いられる。この議論において、ワクチンを原因として症状が出たとする症例はよく報道される一方で、ワクチンがあったら救えたはずの生命や、しなくて済んだ手術の話が同じように報道されているとは思えない。例えば、直近の新聞において、「深刻な被害実態と科学的知見を無視したきわめて不当な結論」だと主張する薬害訴訟原告団の抗議声明は掲載されるが、子宮頸がんを家族を失った遺族や、接種を待ち望んでいた産婦人科学会のコメントなどは見られない。紙面で「名古屋スタディ」を紹介していない新聞もあり、問題の文脈が把握できているのか懸念するレベルである。

### おわりに

今回の厚生労働省の決定は、これからのHPVワクチンと子宮頸がんの動向を考えるうえで、大きな転換点になることは間違いない。今後の展望への課題として、打ち損ねた年代へのキャッチアップ接種、接種後の症状に対応する相談窓口と拠点病院づくり、9価ワクチンの採用、男性、男子への接種がある。キャッチアップ接種については、接種の積極的勧奨が中止となった間に定期接種の対象年齢を過ぎた女性でも無料接種を可能にして救済することで分科会は一致しており、今後期待が持てる。残された問題についても、少しでも早くコンセンサスを作り、実効性のある施策が実施されることを期待する。

### 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

### 文献

1) Suzuki S, et al : No association between HPV vaccine

- and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women : Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Research* 2018 ; 5 : 96-103.
- 2) Yaju Y, et al : Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan : Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Jpn J Nurs Sci* 2019 ; 16 : 433-449.
  - 3) Suzuki S. Letter to the editor : Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan : Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, *Jpn J Nurs Sci* 2019 ; e12258.
  - 4) Yaju Y, et al : Authors' response to letter to the editor : Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan : Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, *Jpn J Nurs Sci* 2019 ; e12275.
  - 5) Suzuki S. Letter to the Editor : Authors' response to letter to the Editor : Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan : Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, *Jpn J Nurs Sci* 2020 ; e12309.
  - 6) Yaju Y, et al : Authors' response to letter to the editor, letter to the editor : Authors' response to letter to the editor : Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan : Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events, *Jpn J Nurs Sci* 2020 ; e12310.
  - 7) Holzemer WL. Editor's Reply to Letter to the Editor of Dr. Suzuki, *Jpn J Nurs Sci* 2020 ; e12312.
  - 8) 祖父江友孝. 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」の受領状況に関する全国疫学調査』, 閲覧日 2021 年 11 月 18 日, <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf>.