

原 著

# 症状発現に交互作用を含む疫学データの解析 —「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」から—

設楽 敏<sup>1)</sup> 森川 敏彦<sup>2)</sup>

1) 元 株式会社ベルシステム24

2) 元 久留米大学バイオ統計センター 教授

## Analysis of epidemiological data including an interaction in symptom occurrence — From the “Nagoya City Cervical Cancer Vaccination Survey”

Satoshi Shitara<sup>1)</sup> Toshihiko Morikawa<sup>2)</sup>

1) Former staff, BELLSYSTEM24, Inc.

2) Former Professor, Biostatistics Center, Kurume University

### Abstract

**Objective and Design** : Reanalyzing the data, which was originally analyzed by Suzuki and Hosono, from the Nagoya City Cervical Cancer Vaccination Survey, we previously reported that there were some items suggesting an association between human papillomavirus (HPV) vaccination and symptom occurrence. In this paper, we reanalyzed the data by matching the number of cases with that reported by Suzuki and Hosono.

**Methods** : Considering the possibility of a frailty bias depending on age, we stratified the age groups into two groups: older with a high vaccination rate (Period I) and younger with a low vaccination rate (Period II), and examined the odds ratio between the HPV vaccination and non-vaccination groups by age-stratified subgroup analysis. In addition, the vaccination-age interaction was evaluated.

**Results** : Age was a confounding factor with an interaction, and frailty bias was thought to be the main cause of the interaction. Age stratified subgroup analysis showed that HPV vaccination is associated with the onset of symptoms of memory impairment and gait disturbance in the younger age group that is thought to have less frailty bias, and it replicates the results reported in our conference report.

**Discussion** : Suzuki and Hosono's age-adjusted logistic regression analysis which neglected vaccination-age interaction would lead to biased estimates towards safer direction and misleading.

**Conclusion** : In contrast to Suzuki and Hosono's assertion that there is no safety problem, our results suggest that the above symptoms should be noted.

### Key words

human papillomavirus (HPV) vaccine, questionnaire, frailty bias, confounding and interaction, subgroup analysis

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2022 ; 49 (3) : 443-81.

# 1. 緒言

## 1.1 はじめに

2018年2月に鈴木・細野は彼らの参加していた「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」のデータを解析し、子宮頸がん予防接種と症状発現に有意な関連は認められないと報告<sup>1)</sup>した。一方同年10月に設楽・森川はWeb上に公開された調査データのCSV化されたファイルデータを用いて、子宮頸がん予防接種と症状発現に関連性が示唆される症状項目があることを学会報告<sup>2)</sup>した。また八重・椿は同じCSV化された調査データを解析して、子宮頸がん予防接種の安全性に懸念が残ることを2019年2月に報告<sup>3)</sup>している。その後鈴木と八重との間で解析法および結論について議論<sup>4~6)</sup>があることなどを踏まえ、学会報告の再解析と新たな解析を行い、併せて鈴木・細野および八重・椿の報告に対する検討を行った。

## 1.2 日本における human papillomavirus ワクチンの承認と厚生労働省の対応

子宮頸がんの予防ワクチンである human papillomavirus (HPV) ワクチンは、日本においては2009年12月にグラクソ・スミスクライン株式会社から Recombinant Adsorbed Bivalent Human Papillomavirus-like Particle Vaccine (derived from Trichoplusia ni cells) (サーバリックス<sup>®</sup>) が発売され、2011年8月にMSD株式会社から Recombinant Adsorbed Quadrivalent Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccine (Yeast Origin) (ガーダシル<sup>®</sup>) が発売された。当時、世界的には4価のガーダシル<sup>®</sup>が2価のサーバリックス<sup>®</sup>よりも多く市場を占めている状況であり、日本においてもガーダシル<sup>®</sup>が先に臨床試験を開始したものの、重大なGCP違反を問われて申請を取り下げて再試験を実施したために、サーバリックス<sup>®</sup>が先に承認されることとなった。

2010年に厚生労働省はBCGやB型肝炎ワクチン等と同様にHPVワクチンに対しても地方自治

体が行う接種事業を助成し、2013年4月以降は現在に至るまで予防接種法に基づく定期接種としての接種が続けられている。しかしながら同年6月の厚生労働省専門家会議において接種後に原因不明の体中の痛みを訴える事例が30例以上報告され、厚生労働省は回復しない例もあるとして、定期接種としての公費接種は継続するものの、積極的な接種の呼びかけを中止するよう全国の地方自治体に求めた(文末付記参照)。その後、厚生労働省は大阪大学の祖父江友孝教授を代表として「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」と題する疫学研究を実施し、2016年12月に“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”という結論の研究報告<sup>7)</sup>を公表した。さらに2018年11月に開催された厚生労働省の合同部会において、サーバリックス<sup>®</sup>とガーダシル<sup>®</sup>の副反応疑い報告を議論した結果、新たなシグナルの検出はなしとしたが、接種勧奨を差し控える現状の取扱いを継続するとしており、HPVワクチンの接種率は本稿執筆時で1%未満と極めて低い状況にある。また、2020年10月に厚生労働省健康局は医師、保護者向けのリーフレットを改訂して積極的勧奨の再開ではなく情報提供として、地方自治体を通して接種対象者に個別に送付することを決めた。同年12月にはサーバリックス<sup>®</sup>とガーダシル<sup>®</sup>の再審査報告書<sup>8,9)</sup>が独立行政法人医薬品医療機器総合機構から公開され、両剤とも“本剤承認時の安全性及び有効性を踏まえた本剤のリスク・ベネフィットの判断に影響を及ぼす新たな事項は認められていないと考える。”としている。

## 1.3 HPVワクチン接種に対する世界と日本の状況

現在、世界的には2価のサーバリックス<sup>®</sup>と4価のガーダシル<sup>®</sup>に代わり9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチンが主流で、70か国以上で承認されており、日本においては2015年7月にMSD株式会社は、Recombinant Adsorbed 9-valent

Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccine (Yeast Origin) (シルガード®9) として承認申請し、2020年10月に承認された。世界的にはHPVワクチンの有効性と安全性は確立しているとされており、World Health Organization (WHO) は日本がHPVワクチン接種の積極的勧奨を中止していることに対して勧奨再開を強く求めている<sup>10)</sup>。同様に国内においても日本産科婦人科学会と日本小児科学会はHPVワクチンの接種は必要であるとして勧奨再開を求め、日本小児科学会は要望<sup>11)</sup>を、日本産科婦人科学会は声明<sup>12)</sup>を出している。また、2020年10月にスウェーデンのカロリンスカ研究所などが行った女性167万人の調査結果で接種者は非接種者と比較して子宮頸がんのリスクが6割以上低下するとの報告が*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*に掲載された<sup>13)</sup>。同年11月にWHOはHPVワクチンの接種率を2023年までに90%に高める新たな目標を設定した。

#### 1.4 「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」

HPVワクチン接種によると思われる多様な症状の報告により、2013年6月に接種勧奨が中止されて各地方自治体では保護者からの問合せや議会で質問があったこと等から地方自治体が主体となり同年秋からHPVワクチン接種者に対してのアンケート調査が相次いで行われた。調査方法は接種者を対象として、郵送により接種後の体調変化を質問するものであり、回答数は多くとも3,500程度であったが、そのなかにあつて名古屋市が実施したアンケート調査はその規模と調査方法において類を見ないものであった。調査は2015年9月に同市に住む年齢15歳（平成12年度生まれ）から21歳（平成6年度生まれ）の女子7万人を調査対象として、年齢、接種の有無、24の症状項目（項目）について症状の有無、接種時期等をチェック・記入する調査票を郵送し無記名で返送するものであり、有効回答数は30,793であった。この調査の解析結果は同年12月に速報<sup>14)</sup>として名古屋市から公表され、“「接種を受けた人」の群

は年齢が高い人が多く、「年齢が高い人」の群は症状がある人が多い、という関係があり”，年齢調整のロジスティック回帰分析を行った結果，“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。”と結論づけたが、その後、名古屋市は速報を事実上撤回し、“性質上統計的に分析することは困難”として2016年6月に集計結果のみの最終報告をPDFとともに公表した<sup>15)</sup>。

#### 1.5 鈴木・細野の論文および八重・椿の論文

名古屋市の調査データ解析に携わった鈴木と細野によりHPVワクチン接種と症状発現に関連性はないとする報告が2018年2月に*Papillomavirus Research*に掲載された<sup>1)</sup>。年齢調整したロジスティック回帰分析の結果では24の項目中、14の項目のオッズ比〔定義：（接種群の症状有のオッズ÷非接種群の症状有のオッズ）＝（（接種有・症状有の例数）÷（接種有・症状無の例数））÷（（接種無・症状有の例数）÷（接種無・症状無の例数））〕の95% Confidence Interval (95%CI) の上限値が1未満となり、接種群の症状発現が非接種群よりも有意に低く、さらに、オッズ比の95%CIの下限値が1を超える項目はなく、HPVワクチン接種と症状発現に有意な関連は認められなかったとしている。

同じく名古屋市の調査データを解析し、ロジスティック回帰分析により、⑰「物覚えが悪くなった」と⑳「身体が自分の意思に反して動く」の2項目で接種群は非接種群よりも症状経験の可能性が統計学的に有意に高いとする八重・椿の論文が2019年1月に*Japan Journal of Nursing Science*に掲載された<sup>3)</sup>。鈴木・細野の報告と同じく、年齢調整のロジスティック回帰分析ではオッズ比が有意に高い項目はないが、Study period〔定義：症状を経験することが可能であった期間とし、接種群はワクチン接種から調査時点（2015年9月）までの期間、非接種群は12歳から調査時点までの期間〕で調整したロジスティック回帰分析では先述した二つの項目ではオッズ比が有意に高く、さら

にStudy periodの交互作用を調整因子に追加したロジスティック回帰分析では、⑰「物覚えが悪くなった」、⑱「簡単な計算ができなくなった」、⑲「簡単な漢字が思い出せなくなった」、⑳「突然力が抜ける」の4項目において、交互作用が有意であり、かつオッズ比が1を超えて統計学的に有意であったとした。

### 1.6 「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」の生データを用いた再解析

鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>によれば、年齢は接種の有無と症状発現に交絡していることから、年齢調整のロジスティック回帰分析を行ったとしているが、年齢調整により19項目でオッズ比は1未満となり、その内14項目で接種群の症状発現の方が有意に低いという結果は、そもそも年齢の高い層で非接種群の症状発現率が接種群の発現率を大きく上回るという結果を反映したものであり、接種を安全であるとする方向に偏らせる何らかのバイアスが生じていること以外に医学的な説明は困難であろう【補足A】(補足は文末を参照、以下同)。さらに、鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>において、接種群の接種時期を考慮した年齢集団(コホート)の1～5の順にオッズ比が増加する傾向にあることは、接種率の高い年齢層においてフレイルティ・バイアス(frailty bias)【補足B】が存在して接種有無×年齢間による症状発現の交互作用をうかがわせるものである。

設楽・森川は解析可能な状態の生データ29,731例で解析を行い、若い年齢層で記憶障害と歩行障害の項目で接種との関連性が示唆されることを学会報告<sup>2)</sup>しており、「チェックなし」、「両方チェックあり」などと入力されている項目データは一意的には定まらないために、曖昧なデータは不採用とする基準としていた。そのため、結果として鈴木・細野論文<sup>1)</sup>および八重・椿論文<sup>3)</sup>と解析対象例数に不整合が生じた。

そこで本解析では解析結果の違いが方法論の違いによることをより明確にするために、可能な限り二論文と解析対象例数の整合性をとるように採

否基準を見直した。その結果、解析対象例数は二論文と一致し、付録Table 1-1, 1-2に示すような例数が得られ、これに基づいて再度解析を実施し、併せて鈴木・細野論文<sup>1)</sup>および八重・椿論文<sup>3)</sup>についても考察を加えることとした。

## 2. 方法

「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」生データはPDFファイルとして名古屋市のホームページに公開されており、奥村晴彦氏(三重大学名誉教授)はPDFファイルをCSVファイルに変換して自身のウェブサイト公開している<sup>16)</sup>、本解析にあたってはこのCSVファイルを利用した。入力数は30,793例であり、名古屋市が最終報告時にPDFで提示した数と一致した。年齢において、「チェックなし」と複数「チェックあり」を除くと30,334例となり、その中で子宮頸がん接種有無が「チェックなし」は594例、「両方チェックあり」は12例の計606例であった。その606例の中で接種時期の記載があるかまたは接種時期不明が2回以上である場合を接種群とすると118例が接種群となった。なお、年齢がダブルチェックされていた3例は除外された。以上の生データ見直しを行った結果、解析対象例数は接種例群20,748例、非接種群9,098例となり、鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>および八重・椿の報告<sup>3)</sup>の例数と一致した。さらに各項目において、「チェックなし」か「両方チェックあり」の場合において、1. 症状発現年月の記載がある。2. 「病院を受診したか」の質問に「はい」である。3. 現在の症状が、(いつもある)、(ときどきある)、(ほとんどない)のいずれかである。の1, 2, 3のいずれかに該当する場合は症状「あり」とした。その結果、鈴木・細野論文<sup>1)</sup>中のTable 2(鈴木・細野論文の表番号。以下、同様の記載について同じ。)の例数とすべて一致した。

以上の結果を踏まえて、(1)データを視覚的に把握するために、年齢別に接種群と非接種群の症状発現率(発現率)〔定義：身体症状の有無につい



での回答データ入力で2:「あり」の割合]を求めて図示し、さらにオッズ比と95%CIを求めてforest plotで図示した。(2)年齢別に接種群の割合(接種率)を求めると概ね接種年の順である21歳から15歳までの順に88%, 90%, 89%, 85%, 71%, 51%, 15%となり、18歳までは85%以上の高い接種率であり、接種率の高い21歳から18歳までの年齢層をⅠ期、接種率の比較的低い17歳から15歳までの年齢層をⅡ期とした。

なお、この年齢による期分類は先述のように概ね接種時期と対応したものである。(3)接種有無×時期間の交互作用の可能性を考慮して、期別にオッズ比と95%CIを求めた。オッズ比の接種有無×時期間の等質性(量的交互作用)の検定にはBreslow-Day検定<sup>17)</sup>、質的交互作用の検定にはGail-Simon検定<sup>18)</sup>を用いた。(4)感度分析として、Ⅰ期Ⅱ期分類の他に、接種率の変化と年齢によるオッズ比の変化を考慮して、Ⅰa期Ⅱa期分類(Ⅰa期:21歳~17歳, Ⅱa期:16歳, 15歳)と、Ⅰb期Ⅱb期分類(Ⅰb期:21歳~19歳, Ⅱb期:18歳~15歳)についても同様の解析を行った。

解析にはSAS Ver.9.4およびSAS on Demand (SAS 9.4)を用いた。オッズ比と95%CIは1.63 (1.29, 2.06)のように示した。なお、ここで実施した解析は探索的なものであり、さらに安全性を評価検討するものであることから、検定の多重性の調整は行わなかった。また、95%CIの下限值が1を超えて有意、有意に高い、95%CIの上限值が1未満で有意、有意に低い、有意( $p<0.05$ )などの表現を用いたが、探索的結果からの示唆あるいは一つの目安であり、検証的なものではなく、データを分析・解釈する上で参考とすべきものである。

### 3. 結果

本解析による各項目の接種群・非接種群別の症状有無例数を付録Table 1-1, 1-2に示したが、鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>中のTable 2の例数と一致し、ロジスティック回帰分析を実施したところ年齢調整オッズ比もすべての項目で鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>

中のTable 3と同じ値であった。八重・椿の報告<sup>3)</sup>は非接種群では症状なしの例数は本解析と同一であり、症状ありも20項目で同じ値であった。これにより鈴木・細野の報告と同じデータを再現していることを確認した。このことを前提に以下の解析を行った。

まず、24項目について年齢別に接種群と非接種群の発現率(付録Fig. 1 (left)), 年齢別の接種非接種間オッズ比のforest plotと95%CI(付録Fig. 1 (right))を示す。症状の英語表記は八重・椿の論文<sup>3)</sup>に倣った。非接種群では多くの項目で、高い年齢層での発現率は接種群の発現率を大きく上回るが、年齢低下とともに発現率は単調に減少する傾向を示し、特に20歳から19歳にかけての減少が顕著であった。一方、接種群はほぼ一定であり大きくは変化していなかった。また、この結果を反映して、年齢低下に伴って、オッズ比が1未満から1以上に推移する項目が多く、接種有無×年齢間の交互作用の存在が示唆された。そこで年齢を交互作用を含むロジスティック回帰分析を実施すると、17項目が交互作用有意( $p<0.05$ )であり、付録Fig. 1 (right)に示されている各項目のオッズ比の推移傾向を反映していた。また、オッズ比の接種有無×年齢間に関するBreslow-Day検定でも14項目が有意( $p<0.05$ )であり、ロジスティック回帰分析の結果とほぼ整合していた。なお、19歳の発現率は、⑳「普通に歩けなくなった」、㉑「杖や車いすが必要になった」の項目では他の年齢と比較してやや特異であり、全体の傾向と異なる面があった。明確な理由は不明であるが、この2項目は非常に低い発現率であるために、不安定な結果が得られたのかもしれない。

Ⅰ期Ⅱ期分類において、接種率はⅠ期、Ⅱ期でそれぞれ88%, 46%であった。Ⅰ期Ⅱ期に分けて、各項目の接種群・非接種群別に症状有無の例数と発現率をTable 1-1, 1-2に示す。付録Fig. 1 (left)にもみられるように、㉑「普通に歩けなくなった」、㉒「杖や車いすが必要になった」などは極めて低い発現率であった。さらにオッズ比と95%CIおよびBreslow-Day検定とGail-Simon検定のp値

Table 1-1 Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms stratified by age group (Period I ; Period II) \*

|                 | I 期 : 21, 20, 19, 18 歳 |       |         |       |       |         |
|-----------------|------------------------|-------|---------|-------|-------|---------|
|                 | II 期 : 17, 16, 15 歳    |       |         |       |       |         |
|                 | 上段 : 接種群               |       |         |       |       |         |
|                 | 下段 : 非接種群              |       |         |       |       |         |
|                 | (発現率%)                 |       |         |       |       |         |
| 症状項目            | I 期                    |       |         | II 期  |       |         |
|                 | 症状(+)                  | 症状(-) |         | 症状(+) | 症状(-) |         |
| 1. 月経不順         | 4010                   | 10708 | (27. 3) | 1458  | 4430  | (24. 8) |
|                 | 595                    | 1426  | (29. 4) | 1715  | 5270  | (24. 6) |
| 2. 月経量の異常       | 1238                   | 13456 | ( 8. 4) | 387   | 5490  | ( 6. 6) |
|                 | 157                    | 1857  | ( 7. 8) | 404   | 6577  | ( 5. 8) |
| 3. 関節やからだが痛む    | 1079                   | 13618 | ( 7. 3) | 428   | 5453  | ( 7. 3) |
|                 | 209                    | 1805  | (10. 4) | 511   | 6471  | ( 7. 3) |
| 4. ひどく頭が痛い      | 1563                   | 13154 | (10. 6) | 587   | 5310  | (10. 0) |
|                 | 262                    | 1756  | (13. 0) | 663   | 6341  | ( 9. 5) |
| 5. 身体がだるい       | 1656                   | 13060 | (11. 3) | 612   | 5282  | (10. 4) |
|                 | 315                    | 1701  | (15. 6) | 722   | 6283  | (10. 3) |
| 6. すぐ疲れる        | 1633                   | 13079 | (11. 1) | 628   | 5265  | (10. 7) |
|                 | 282                    | 1738  | (14. 0) | 709   | 6290  | (10. 1) |
| 7. 集中できない       | 983                    | 13720 | ( 6. 7) | 447   | 5439  | ( 7. 6) |
|                 | 192                    | 1828  | ( 9. 5) | 531   | 6466  | ( 7. 6) |
| 8. 視野の異常        | 288                    | 14413 | ( 2. 0) | 101   | 5780  | ( 1. 7) |
|                 | 62                     | 1954  | ( 3. 1) | 110   | 6891  | ( 1. 6) |
| 9. 光を異常にまぶしく感じる | 672                    | 14043 | ( 4. 6) | 235   | 5653  | ( 4. 0) |
|                 | 118                    | 1900  | ( 5. 9) | 238   | 6762  | ( 3. 4) |
| 10. 視力が急に低下した   | 948                    | 13755 | ( 6. 5) | 433   | 5455  | ( 7. 4) |
|                 | 181                    | 1835  | ( 9. 0) | 614   | 6386  | ( 8. 8) |
| 11. めまいがする      | 1655                   | 13055 | (11. 3) | 627   | 5260  | (10. 7) |
|                 | 290                    | 1723  | (14. 4) | 799   | 6204  | (11. 4) |
| 12. 足が冷たい       | 1884                   | 12814 | (12. 8) | 624   | 5263  | (10. 6) |
|                 | 332                    | 1686  | (16. 5) | 812   | 6187  | (11. 6) |

\* : 文献 16 のデータにより著者解析.

**Table 1-2 Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms stratified by age group (Period I ; Period II) \***

I 期 : 21, 20, 19, 18 歳

II 期 : 17, 16, 15 歳

上段 : 接種群

下段 : 非接種群

(発現率%)

| 症状項目                | I 期   |       |         | II 期  |       |         |
|---------------------|-------|-------|---------|-------|-------|---------|
|                     | 症状(+) | 症状(-) |         | 症状(+) | 症状(-) |         |
| 13. なかなか眠れない        | 1149  | 13558 | ( 7. 8) | 334   | 5560  | ( 5. 7) |
|                     | 246   | 1769  | (12. 2) | 446   | 6551  | ( 6. 4) |
| 14. 異常に長く寝てしまう      | 1795  | 12899 | (12. 2) | 659   | 5220  | (11. 2) |
|                     | 296   | 1723  | (14. 7) | 762   | 6232  | (10. 9) |
| 15. 皮膚が荒れてきた        | 1490  | 13220 | (10. 1) | 572   | 5318  | ( 9. 7) |
|                     | 273   | 1742  | (13. 6) | 789   | 6208  | (11. 3) |
| 16. 過呼吸             | 514   | 14204 | ( 3. 5) | 186   | 5709  | ( 3. 2) |
|                     | 111   | 1910  | ( 5. 5) | 225   | 6784  | ( 3. 2) |
| 17. 物覚えが悪くなった       | 451   | 14267 | ( 3. 1) | 172   | 5725  | ( 2. 9) |
|                     | 90    | 1929  | ( 4. 5) | 127   | 6876  | ( 1. 8) |
| 18. 簡単な計算ができなくなった   | 142   | 14577 | ( 1. 0) | 47    | 5845  | ( 0. 8) |
|                     | 42    | 1972  | ( 2. 1) | 37    | 6968  | ( 0. 5) |
| 19. 簡単な漢字が思い出せなくなった | 315   | 14404 | ( 2. 1) | 101   | 5792  | ( 1. 7) |
|                     | 85    | 1934  | ( 4. 2) | 96    | 6912  | ( 1. 4) |
| 20. 身体が自分の意思に反して動く  | 152   | 14565 | ( 1. 0) | 49    | 5848  | ( 0. 8) |
|                     | 23    | 1996  | ( 1. 1) | 35    | 6968  | ( 0. 5) |
| 21. 普通に歩けなくなった      | 61    | 14651 | ( 0. 4) | 11    | 5883  | ( 0. 2) |
|                     | 12    | 2004  | ( 0. 6) | 10    | 6986  | ( 0. 1) |
| 22. 杖や車いすが必要になった    | 27    | 14687 | ( 0. 2) | 4     | 5890  | ( 0. 1) |
|                     | 7     | 2010  | ( 0. 4) | 9     | 6984  | ( 0. 1) |
| 23. 突然力が抜ける         | 203   | 14500 | ( 1. 4) | 80    | 5811  | ( 1. 4) |
|                     | 38    | 1978  | ( 1. 9) | 62    | 6931  | ( 0. 9) |
| 24. 手や足に力が入らない      | 256   | 14406 | ( 1. 8) | 98    | 5783  | ( 1. 7) |
|                     | 37    | 1977  | ( 1. 8) | 87    | 6885  | ( 1. 3) |

\* : 文献 16 のデータにより著者解析.

をTable 2に示すが、それぞれ16項目および3項目で有意( $p<0.05$ )であった。I期は23項目でオッズ比が1未満であり、その内18項目でオッズ比の95%CIの上限値が1未満で有意に接種群の発現が低かった。一方、II期では16項目でオッズ比が1を超え、その内⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉓「突然力が抜ける」、㉔「手や足に力が入らない」の4項目では、オッズ比の95%CIの下限値が1を超え、有意に接種群の発現が高かった。この4項目の中で⑰「物覚えが悪くなった」はGail-Simon検定で有意( $p<0.05$ )であった。また、⑱「簡単な計算ができなくなった」と⑲「簡単な漢字が思い出せなくなった」では、有意ではないが非接種群と比較して、接種群の発現率が高い結果であった。⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉓「突然力が抜ける」、㉔「手や足に力が入らない」の4項目について、I期とII期でオッズ比の層別プロットと95%CLをFig. 1-1, 1-2に示す。特に⑰「物覚えが悪くなった」と㉓「突然力が抜ける」はI期とII期でのオッズ比の差は明瞭であった。なお、この4項目でオッズ比の接種有無×年齢(17歳, 16歳, 15歳)間均質性にBreslow-Day検定を行うと、⑰「物覚えが悪くなった」は有意( $p<0.05$ )であったが、他の3項目は有意でなかった。

次に年齢層の区分を変化させた時の感度分析の結果をTable 3, 4に示す。Ia期IIa期分類においては、接種率はIa期, IIa期でそれぞれ84%, 32%であった。Ia期では17項目がオッズ比の95%CIの上限値が1未満で有意であり、IIa期では4項目でオッズ比の95%CIの下限値は1を超えて有意であった(Table 3)。Ib期IIb期分類においては、接種率はIb期, IIb期でそれぞれ89%, 56%であった。Ib期では20項目がオッズ比の95%CIの上限値が1未満で有意であり、IIb期では7項目でオッズ比の95%CIの下限値は1を超えて有意であった(Table 4)。二つの感度分析の結果は完全には一致しないが、Ia期とIb期は多くの項目でオッズ比の95%CIの上限値が1未満で

あり、IIa期とIIb期は記憶障害、運動障害等に関係する項目で有意な結果であり、全体としてI期II期分類で得られた結果を支持するものであった。さらに、I期II期分類および感度分析の二つの期分類において、それぞれの量的交互作用を評価したBreslow-Day検定のp値と付録Table 1-1, 1-2の上段に示した接種有無×年齢間の交互作用p値とは24項目で類似した値であり、交互作用の面からも本解析での期分類が妥当なものであることを示している。

なお、本解析の解析対象例数は2018年10月の学会発表時より115例多くなっているが、本解析においても、学会発表時と同様に記憶障害、歩行障害に関係する項目で接種との関連性を示唆する結果が得られ、再現性と整合性は確保されていた。

アンケート調査は24の項目からなり、⑰「物覚えが悪くなった」、⑱「簡単な計算ができなくなった」、⑲「簡単な漢字が思い出せなくなった」の3項目は記憶障害に関連しており、⑳「身体が自分の意思に反して動く」他4項目は運動障害に関するものである。さらに鈴木・細野<sup>1)</sup>および八重・椿<sup>3)</sup>の二つの報告では、若い年齢層において記憶障害と運動障害に関係する項目でオッズ比が高く有意な項目があり、本解析でもII期では同様の結果であることから、個体ごとの症状発現状況に着目し、類似した項目のそれぞれで症状が一つ以上ある場合を症状「あり」、いずれの項目でも症状がない場合を症状「なし」とした。⑰「物覚えが悪くなった」、⑱「簡単な計算ができなくなった」、⑲「簡単な漢字が思い出せなくなった」の3項目を合わせて『記憶障害』とし、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉔「普通に歩けなくなった」、㉓「突然力が抜ける」、㉔「手や足に力が入らない」の5項目を合わせて『運動障害』とした。その結果はTable 5, 6に示す通り、II期においてオッズ比とその95%CIは、『記憶障害』で1.40 (1.15, 1.72), 『運動障害』で1.38 (1.11, 1.73) となり、いずれも95%CIの下限値は1を超えて有意、Breslow-Day



Table 2 Odds ratio and 95% confidence interval stratified by age group (Period I ; Period II)\*

I 期 : 21, 20, 19, 18 歳

II 期 : 17, 16, 15 歳

| 症状項目                | I 期                  | II 期                 | B-D test | G-S test |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------|----------|
|                     | オッズ比 (95%CI)         | オッズ比 (95%CI)         | p 値      | p 値      |
| 1. 月経不順             | 0.90 (0.81, 0.994) # | 1.01 (0.93, 1.10)    | 0.072    | 0.392    |
| 2. 月経量の異常           | 1.09 (0.92, 1.29)    | 1.15 (0.99, 1.33)    | 0.644    | 0.500    |
| 3. 関節やからだが痛む        | 0.68 (0.59, 0.80) #  | 0.99 (0.87, 1.14)    | <0.001   | 0.500    |
| 4. ひどく頭が痛い          | 0.80 (0.69, 0.92) #  | 1.06 (0.94, 1.19)    | 0.002    | 0.176    |
| 5. 身体がだるい           | 0.68 (0.60, 0.78) #  | 1.01 (0.90, 1.13)    | <0.001   | 0.444    |
| 6. すぐ疲れる            | 0.77 (0.67, 0.88) #  | 1.06 (0.94, 1.19)    | <0.001   | 0.165    |
| 7. 集中できない           | 0.68 (0.58, 0.80) #  | 1.001 (0.88, 1.14)   | <0.001   | 0.496    |
| 8. 視野の異常            | 0.63 (0.48, 0.83) #  | 1.09 (0.83, 1.44)    | 0.005    | 0.258    |
| 9. 光を異常にまぶしく感じる     | 0.77 (0.63, 0.94) #  | 1.18 (0.98, 1.42)    | 0.002    | 0.039    |
| 10. 視力が急に低下した       | 0.70 (0.59, 0.83) #  | 0.83 (0.73, 0.94) #  | 0.119    | 0.500    |
| 11. めまいがする          | 0.75 (0.66, 0.86) #  | 0.93 (0.83, 1.03)    | 0.020    | 0.500    |
| 12. 足が冷たい           | 0.75 (0.66, 0.85) #  | 0.90 (0.81, 1.01)    | 0.027    | 0.500    |
| 13. なかなか眠れない        | 0.61 (0.53, 0.71) #  | 0.88 (0.76, 1.02)    | <0.001   | 0.500    |
| 14. 異常に長く寝てしまう      | 0.81 (0.71, 0.93) #  | 1.03 (0.92, 1.15)    | 0.006    | 0.286    |
| 15. 皮膚が荒れてきた        | 0.72 (0.63, 0.83) #  | 0.85 (0.76, 0.95) #  | 0.075    | 0.500    |
| 16. 過呼吸             | 0.62 (0.50, 0.77) #  | 0.98 (0.81, 1.20)    | 0.002    | 0.500    |
| 17. 物覚えが悪くなった       | 0.68 (0.54, 0.85) #  | 1.63 (1.29, 2.05) *  | <0.001   | 0.002    |
| 18. 簡単な計算ができなくなった   | 0.46 (0.32, 0.65) #  | 1.51 (0.98, 2.33)    | <0.001   | 0.031    |
| 19. 簡単な漢字が思い出せなくなった | 0.50 (0.39, 0.64) #  | 1.26 (0.95, 1.66)    | <0.001   | 0.058    |
| 20. 身体が自分の意思に反して動く  | 0.91 (0.58, 1.41)    | 1.67 (1.08, 2.58) *  | 0.052    | 0.336    |
| 21. 普通に歩けなくなった      | 0.70 (0.37, 1.29)    | 1.31 (0.55, 3.08)    | 0.240    | 0.272    |
| 22. 杖や車いすが必要になった    | 0.53 (0.23, 1.21)    | 0.53 (0.16, 1.71)    | 0.998    | 0.500    |
| 23. 突然力が抜ける         | 0.73 (0.51, 1.03)    | 1.54 (1.10, 2.15) *  | 0.002    | 0.056    |
| 24. 手や足に力が入らない      | 0.95 (0.67, 1.34)    | 1.34 (1.003, 1.79) * | 0.135    | 0.387    |

B-D test: Breslow-Day test

G-S test: Gail-Simon test

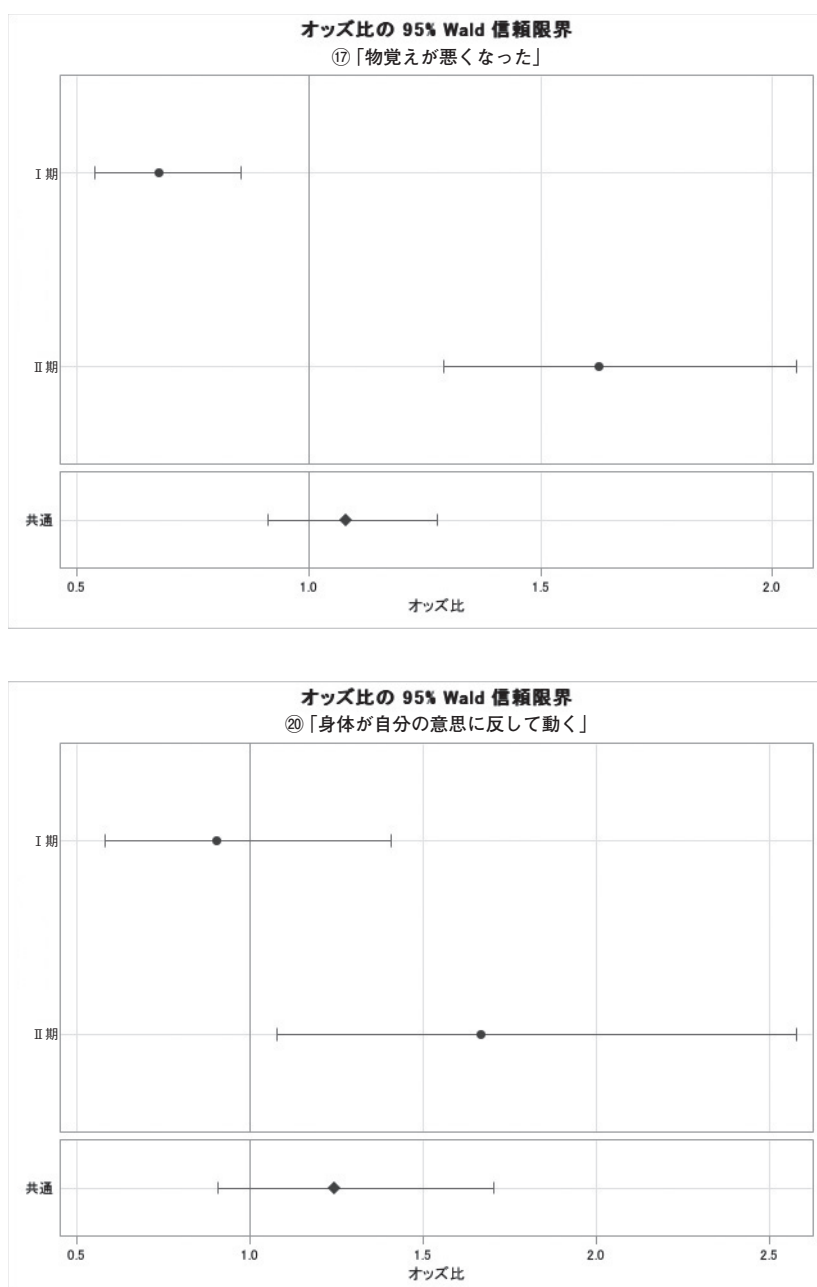
\* : オッズ比の 95%CI の下限値が 1 超

# : オッズ比の 95%CI の上限値が 1 未満

\* : 文献 16 のデータにより著者解析.

Fig. 1-1 Age stratified plots of odds ratios for four selected symptoms\*

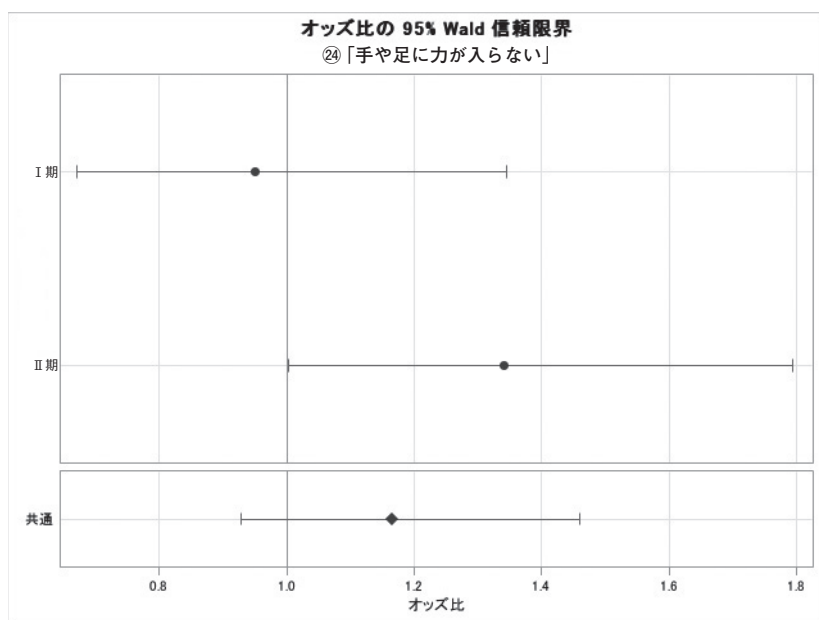
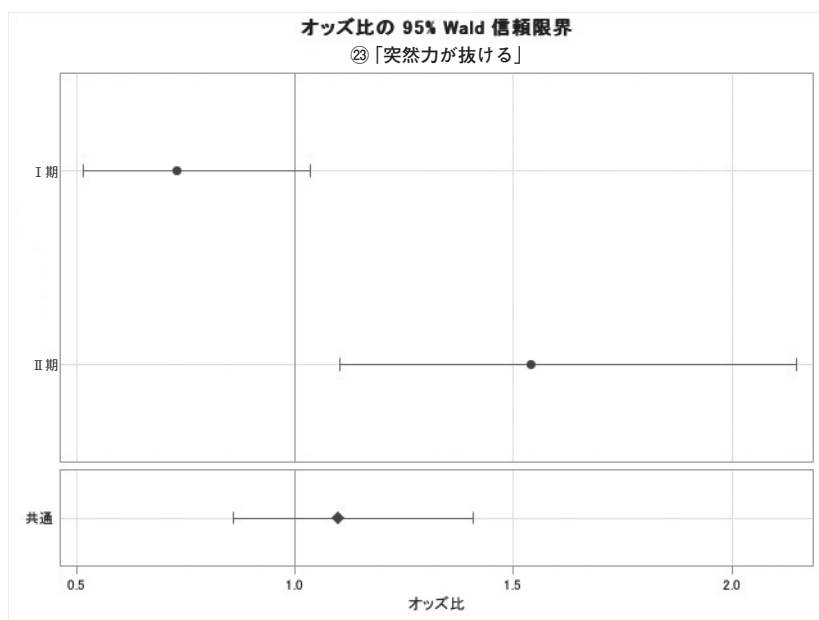
17.Memory impairment, 20.Involuntary movement



\*：文献16のデータにより著者解析.

Fig. 1-2 Age stratified plots of odds ratios for four selected symptoms\*

23.Sudden attack of muscle weakness, 24.Weakness



\* : 文献16のデータにより著者解析.

Table 3 Odds ratio and 95%confidence interval stratified by age group (Period I a ; Period II a)\*

| 症状項目                | I a 期 : 21, 20, 19, 18, 17 歳 |                        |                 |                 |
|---------------------|------------------------------|------------------------|-----------------|-----------------|
|                     | II a 期 : 16, 15 歳            |                        |                 |                 |
|                     | I a 期<br>オッズ比 (95%CI)        | II a 期<br>オッズ比 (95%CI) | B-D test<br>p 値 | G-S test<br>p 値 |
| 1. 月経不順             | 0.95 (0.87, 1.03)            | 0.996 (0.90, 1.11)     | 0.468           | 0.500           |
| 2. 月経量の異常           | 1.13 (0.98, 1.30)            | 1.19 (0.99, 1.44)      | 0.637           | 0.500           |
| 3. 関節やからだが痛む        | 0.78 (0.69, 0.89)#           | 1.02 (0.85, 1.21)      | 0.019           | 0.429           |
| 4. ひどく頭が痛い          | 0.87 (0.77, 0.98)#           | 1.06 (0.91, 1.23)      | 0.047           | 0.237           |
| 5. 身体がだるい           | 0.74 (0.66, 0.82)#           | 1.07 (0.92, 1.25)      | <0.001          | 0.179           |
| 6. すぐ疲れる            | 0.80 (0.71, 0.89)#           | 1.13 (0.97, 1.31)      | <0.001          | 0.060           |
| 7. 集中できない           | 0.70 (0.62, 0.80)#           | 1.07 (0.90, 1.27)      | <0.001          | 0.216           |
| 8. 視野の異常            | 0.76 (0.60, 0.97)#           | 1.04 (0.73, 1.50)      | 0.156           | 0.407           |
| 9. 光を異常にまぶしく感じる     | 0.84 (0.71, 0.999)#          | 1.21 (0.95, 1.55)      | 0.016           | 0.067           |
| 10. 視力が急に低下した       | 0.75 (0.65, 0.86)#           | 0.89 (0.76, 1.05)      | 0.112           | 0.500           |
| 11. めまいがする          | 0.79 (0.71, 0.88)#           | 0.93 (0.80, 1.07)      | 0.086           | 0.500           |
| 12. 足が冷たい           | 0.81 (0.73, 0.90)#           | 0.86 (0.74, 0.997)#    | 0.538           | 0.500           |
| 13. なかなか眠れない        | 0.70 (0.62, 0.79)#           | 0.96 (0.80, 1.16)      | 0.006           | 0.500           |
| 14. 異常に長く寝てしまう      | 0.89 (0.79, 0.99)#           | 1.03 (0.90, 1.20)      | 0.098           | 0.323           |
| 15. 皮膚が荒れてきた        | 0.77 (0.69, 0.86)#           | 0.88 (0.76, 1.02)      | 0.164           | 0.500           |
| 16. 過呼吸             | 0.66 (0.55, 0.79)#           | 1.06 (0.82, 1.39)      | 0.003           | 0.323           |
| 17. 物覚えが悪くなった       | 0.76 (0.62, 0.92)#           | 2.00 (1.48, 2.71)*     | <0.001          | 0.005           |
| 18. 簡単な計算ができなくなった   | 0.56 (0.41, 0.77)#           | 2.02 (1.16, 3.50)*     | <0.001          | 0.012           |
| 19. 簡単な漢字が思い出せなくなった | 0.65 (0.52, 0.81)#           | 1.39 (0.98, 1.97)      | <0.001          | 0.040           |
| 20. 身体が自分の意思に反して動く  | 1.04 (0.71, 1.52)            | 1.94 (1.12, 3.35)*     | 0.064           | 0.500           |
| 21. 普通に歩けなくなった      | 0.91 (0.50, 1.66)            | 1.62 (0.60, 4.36)      | 0.326           | 0.385           |
| 22. 杖や車いすが必要になった    | 0.59 (0.28, 1.24)            | 0.60 (0.12, 2.87)      | 0.988           | 0.500           |
| 23. 突然力が抜ける         | 0.92 (0.68, 1.25)            | 1.48 (0.96, 2.27)      | 0.078           | 0.302           |
| 24. 手や足に力が入らない      | 1.02 (0.76, 1.36)            | 1.59 (1.11, 2.27)*     | 0.060           | 0.500           |

B-D test: Breslow-Day test

G-S test: Gail-Simon test

\* : オッズ比の 95%CI の下限値が 1 超

# : オッズ比の 95%CI の上限値が 1 未満

\* : 文献 16 のデータにより著者解析.

Table 4 Odds ratio and 95%confidence interval stratified by age group (Period I b ; Period II b)\*

I b 期 : 21, 20, 19 歳

II b 期 : 18, 17, 16, 15 歳

| 症状項目                | I b 期              | II b 期             | B-D test | G-S test |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|
|                     | オッズ比 (95%CI)       | オッズ比(95%CI)        | p 値      | p 値      |
| 1. 月経不順             | 0.88 (0.77, 0.99)# | 0.99 (0.92, 1.06)  | 0.084    | 0.500    |
| 2. 月経量の異常           | 1.09 (0.89, 1.35)  | 1.21 (1.07, 1.36)* | 0.431    | 0.500    |
| 3. 関節やからだが痛む        | 0.65 (0.54, 0.79)# | 0.99 (0.88, 1.11)  | <0.001   | 0.500    |
| 4. ひどく頭が痛い          | 0.74 (0.63, 0.88)# | 1.11 (1.01, 1.23)* | <0.001   | 0.019    |
| 5. 身体がだるい           | 0.66 (0.57, 0.77)# | 0.98 (0.89, 1.08)  | <0.001   | 0.500    |
| 6. すぐ疲れる            | 0.72 (0.62, 0.85)# | 1.03 (0.93, 1.14)  | <0.001   | 0.278    |
| 7. 集中できない           | 0.69 (0.56, 0.84)# | 0.94 (0.84, 1.06)  | 0.007    | 0.500    |
| 8. 視野の異常            | 0.53 (0.39, 0.73)# | 1.15 (0.91, 1.45)  | <0.001   | 0.114    |
| 9. 光を異常にまぶしく感じる     | 0.62 (0.49, 0.77)# | 1.31 (1.12, 1.54)* | <0.001   | <0.001   |
| 10. 視力が急に低下した       | 0.60 (0.50, 0.73)# | 0.82 (0.74, 0.92)# | 0.006    | 0.500    |
| 11. めまいがする          | 0.71 (0.60, 0.83)# | 0.94 (0.86, 1.04)  | 0.002    | 0.500    |
| 12. 足が冷たい           | 0.71 (0.61, 0.83)# | 0.94 (0.86, 1.03)  | 0.002    | 0.500    |
| 13. なかなか眠れない        | 0.52 (0.44, 0.61)# | 0.94 (0.83, 1.06)  | <0.001   | 0.500    |
| 14. 異常に長く寝てしまう      | 0.73 (0.63, 0.86)# | 1.06 (0.96, 1.17)  | <0.001   | 0.116    |
| 15. 皮膚が荒れてきた        | 0.72 (0.61, 0.85)# | 0.82 (0.75, 0.91)# | 0.180    | 0.500    |
| 16. 過呼吸             | 0.53 (0.41, 0.67)# | 1.01 (0.86, 1.20)  | <0.001   | 0.433    |
| 17. 物覚えが悪くなった       | 0.62 (0.48, 0.81)# | 1.46 (1.19, 1.79)* | 0.001    | <0.001   |
| 18. 簡単な計算ができなくなった   | 0.49 (0.33, 0.73)# | 1.12 (0.78, 1.62)  | 0.003    | 0.271    |
| 19. 簡単な漢字が思い出せなくなった | 0.46 (0.35, 0.60)# | 1.17 (0.92, 1.48)  | <0.001   | 0.097    |
| 20. 身体が自分の意思に反して動く  | 0.90 (0.54, 1.49)  | 1.52 (1.04, 2.22)* | 0.103    | 0.343    |
| 21. 普通に歩けなくなった      | 0.54 (0.28, 1.04)  | 1.74 (0.85, 3.54)  | 0.015    | 0.069    |
| 22. 杖や車いすが必要になった    | 0.37 (0.16, 0.87)# | 0.88 (0.36, 2.17)  | 0.163    | 0.500    |
| 23. 突然力が抜ける         | 0.57 (0.39, 0.84)# | 1.54 (1.14, 2.07)* | <0.001   | 0.009    |
| 24. 手や足に力が入らない      | 0.82 (0.55, 1.23)  | 1.40 (1.08, 1.80)* | 0.027    | 0.185    |

B-D test: Breslow-Day test

G-S test: Gail-Simon test

\* : オッズ比の 95%CI の下限値が 1 超

# : オッズ比の 95%CI の上限値が 1 未満

\* : 文献 16 のデータにより著者解析.



**Table 5 Distribution of vaccination status and occurrence of memory impairment and gait disturbance stratified by age group (Period I ; Period II) \***

I 期 : 21, 20, 19, 18 歳

II 期 : 17, 16, 15 歳

|      |      | I 期   |       |      | II 期  |       |      |
|------|------|-------|-------|------|-------|-------|------|
|      |      | 症状(+) | 症状(-) | 発現率% | 症状(+) | 症状(-) | 発現率% |
| 記憶障害 | 接種群  | 631   | 14099 | 4.3  | 214   | 5685  | 3.6  |
|      | 非接種群 | 130   | 1891  | 6.4  | 183   | 6828  | 2.6  |
| 運動障害 | 接種群  | 460   | 14284 | 3.1  | 172   | 5733  | 2.9  |
|      | 非接種群 | 76    | 1947  | 3.8  | 149   | 6864  | 2.2  |

\*: 文献 16 のデータにより著者解析.

**Table 6 Odds ratio and 95%confidence interval of memory impairment and gait disturbance stratified by age group (Period I ; Period II) \***

I 期 : 21, 20, 19, 18 歳

II 期 : 17, 16, 15 歳

|      | I 期                 | II 期                | B-D test | G-S test |
|------|---------------------|---------------------|----------|----------|
|      | オッズ比 (95%CI)        | オッズ比 (95%CI)        | p 値      | p 値      |
| 記憶障害 | 0.65 (0.54, 0.79) # | 1.40 (1.15, 1.72) * | <0.001   | 0.001    |
| 運動障害 | 0.83 (0.64, 1.06)   | 1.38 (1.11, 1.73) * | 0.002    | 0.077    |

B-D test: Breslow-Day test

G-S test: Gail-Simon test

\*: オッズ比の 95%CI の下限値が 1 超

# : オッズ比の 95%CI の上限値が 1 未満

\*: 文献 16 のデータにより著者解析.

検定で有意 ( $p<0.05$ ) であり、『記憶障害』は Gail-Simon 検定でも有意 ( $p<0.05$ ) であった. さらにこの二つの障害項目ではオッズ比の 95%CI は I 期と II 期で重複することはなく, I 期においてフレイルティ・バイアスが存在し, II 期においてはそのバイアスは少ないことを示唆していると考えられる.

㉑「普通に歩けなくなった」と㉒「杖や車いすが必要になった」の 2 項目は重篤な症状であり,

本解析および鈴木・細野<sup>1)</sup>, 八重・椿<sup>3)</sup> の二つの報告でもオッズ比は有意ではなかったが, 上に述べた通り発現率が低いために存在する差を検出できなかったのではないかと考える. 症状発現例において発現時期が記入されている例を検討すると, 2009 年以前に症状が発現したのは, ㉑「普通に歩けなくなった」では非接種群 17 例中 4 例, 接種群 55 例中 7 例で, ㉒「杖や車いすが必要になった」では非接種群 11 例中 5 例, 接種群 23 例中 5 例

であり、2項目とも非接種群の症状発現時期は比較的早期であった。また、接種群において、接種から症状発現までの期間を求めると、②「普通に進歩しなくなった」は平均18.9ヶ月、③「杖や車いすが必要になった」は平均20.7ヶ月であり、いずれも遅発的に症状が発現することを示していると言える。なお、八重・椿の報告<sup>3)</sup>では、症状発現までの期間は記憶障害に関連する症状よりも運動障害に関連する症状の方が長い傾向にあるとしている。

#### 4. 二つの論文（鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>および八重・椿の報告<sup>3)</sup>）の課題

##### 4.1 鈴木・細野の報告の課題

鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>では、年齢低下に伴って非接種群の症状発現率は低下し、接種率も低下していることから、症状発現に年齢が交絡しているとして通常のロジスティック回帰分析を行っている。しかしながらコホート別解析において、若い年齢層でのみ2項目でオッズ比が有意であることは、本解析の付録Fig. 1 (right) およびTable 2, 3, 4にあるBreslow-Day検定のp値でも示されるように、接種有無×時期間の交互作用の存在を疑わせ、しかもこの交互作用は接種の効果をマスクする方向のバイアスに起因すると考えられることから、交互作用を考慮せずに年齢調整のロジスティック回帰分析を行っているのは不適切であろう【補足A】。

##### 4.2 八重・椿の報告の課題

八重・椿の報告<sup>3)</sup>では、接種群の症状「あり」において、症状発現時期が接種時期よりも早い場合はその症状が接種によるものとは考えられないとして症状「なし」として扱っている。しかしながら、症状発現時期と接種時期において年月まで記入されている調査票は、本解析の①「月経不順」を例に示すと、接種群5,468例中2,137例（39%）であり、期間に関する結果の信頼性が十分に確保されているとは言い難いであろう。さらに、既に

あった症状が接種後に再発や悪化した場合でも症状「なし」として扱われた可能性も否定できない。24の項目で発現率が最も高い①「月経不順」において、本解析と鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>では接種群の発現率は27%であるのに対して、八重・椿の報告<sup>3)</sup>では17%であり、Study periodを求めるのに必要な接種時期が特定できた例においては15%の発現率となる。財団法人女性労働協会による2004年の調査によれば、25歳未満の月経不順は26%であるとしており、17%や15%は極めて低い発現率であることは、他の項目においても接種群の発現率を低く推定している恐れがあるかもしれない。調査票では接種の有無に関わらず、症状の有無を質問していることに留意する必要がある。さらにStudy periodを交互作用に含むロジスティック回帰分析において、鈴木の指摘<sup>19)</sup>や【補足C】にあるように交互作用をどのように考慮した上での主効果なのか十分に説明されているとはいえないと思われる。

#### 5. 考察

今回の解析においてwebsiteに公開された「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」データから作成したデータを用いて再解析を行った。まず、年齢低下に伴って接種率は減少するのに対してオッズ比は総じて上昇することが観察される。さらに24項目すべてにおいて接種率の低いⅡ期のオッズ比が接種率の高いⅠ期のオッズ比よりも大きく、また、Ⅰ期はオッズ比が1未満の項目が多く、Ⅱ期ではオッズ比が1を超える項目が多くなっている。もし交互作用がなければ、オッズ比はおおむね同じような値を示すであろうが、実際はBreslow-Day検定で16の項目が有意（ $p < 0.05$ ）であり、年齢は交互作用を伴う交絡因子であると判断される。Ⅰ期の接種率は88%と高く、さらに非接種群では接種群の発現率を上回ることから、強いフレイルティ・バイアスを含んでいる可能性がある。その一方で、Ⅱ期は接種率が46%であり、フレイルティ・バイアスの影響は低いとしても完

全には否定できない条件下で⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉑「突然力が抜ける」、㉒「手や足に力が入らない」の4項目でオッズ比の95%CIの下限値が1を超えて有意であり、また、『記憶障害』と『運動障害』においてもオッズ比の95%CIの下限値が1を超えて有意であったことは、HPVワクチンの安全性に関する一つのシグナルと考えられよう。

名古屋市の行ったアンケート調査は大規模な後向き研究であり、その解析結果は有益な情報を提供し得るものである。しかしながらこの調査はフレイルティ・バイアスに加えて、種々のバイアスを含んでいる可能性があり、問合せや再調査の伴わない調査データを用いた解析には限界がある。さらに調査はHPVワクチンの接種の勧奨中止後に21歳から15歳の女性を対象にして行われたものであり、この年齢は受験、進学、就職活動、交友関係などにおいて多感な時期と言える。このような背景の下に若い女性とその保護者に対して行われた疫学調査であることを踏まえ慎重に検討する必要がある。

本解析においてバイアスを評価・検討する上で、接種時期と対応する年齢による発現率推移は重要であり、接種群については付録Fig. 1 (right) に示した通り、各症状項目とも年齢にかかわらず発現率はほとんど一定であった。また、接種の時期については20歳の者が先行接種を受けており、年齢と接種年は完全に対応するものではないが、接種年別にも発現率はほとんど変動することはない。多くのバイアスを含む可能性の否定できないこのような疫学データのなかにあって、年齢別にも接種年別にも接種群の発現率がほとんど変動しないことは特に注目すべきである。一方、非接種群においては、多くの項目で21歳から18歳頃まで年齢低下に伴って発現率は低下した。先述したようにⅠ期の接種率は88%であり、一般に接種率が高くなるに従ってフレイルティ・バイアスは強くなるとされており、各症状の発現率推移において、非接種群では総じて21歳、20歳の発現率が高く、接種群との差も大きいことは【補足

B】で示したようにフレイルティ・バイアスによるものと思われた。なお、フレイルティ・バイアスはそれによって医学的に不可解な現象を説明しようとするバイアス説明の一つであり、フレイルティ・バイアスの存在を否定したとしても、ここでのデータは交絡を伴って交互作用を含むデータであること、かつこの交互作用はデータを安全の方向に偏らせるバイアスを含んでいることは明らかである。従って交互作用を考慮せずに、交絡調整のロジスティック回帰分析を行うことは明確に誤りである。

名古屋市の調査では日本脳炎、風疹、インフルエンザ他のワクチン接種の有無についても調査票で質問している。インフルエンザワクチンは他のワクチンと比較して高い接種率であり、そのインフルエンザワクチンの接種率（注：チェックなしと両方チェックありを除く）は、接種群においては21歳から15歳の順に84%、87%、85%、86%、88%、89%、82%と高い値であるのに対して、非接種群は54%、53%、55%、56%、69%、77%、73%となり、Ⅰ期に該当する21歳から18歳までは比較的低い50%台の接種率であった。⑰「物覚えが悪くなった」を例にとり、インフルエンザワクチン接種の有無の影響を検討すると、非接種群の21歳と20歳での発現率はそれぞれ7.1%、4.8%であり、その中でインフルエンザワクチンの接種を受けない者での発現率は、それぞれ9.1%、6.8%と増加した。インフルエンザワクチン接種を受けない者の中には、病気をもっているか身体が弱っている者が多いために、HPVワクチン接種を受けず、症状の発現も多いというフレイルティ・バイアスの存在を傍証するものと受け止める。それに対して、非接種群の17歳、16歳、15歳でのインフルエンザワクチン接種率は69%以上と高く、発現率も2～3%であり、Ⅱ期のフレイルティ・バイアスは少ないと思われた。

調査票の回収率は43%と必ずしも高くはないものの、解析対象の29,846例において年齢別の回答数は4,061から4,429と大きな違いはなく、回収率の違いによるバイアスは少ないと考えられる。

また、接種されたワクチンの種類では、19歳まではサーバリックス<sup>®</sup>が90%以上であり、17歳は同程度で、16歳からはガーダシル<sup>®</sup>が73%となっており、Ⅰ期はほとんどがサーバリックス<sup>®</sup>で、Ⅱ期ではガーダシル<sup>®</sup>が多くなっている。しかしながら、繰り返し言及するように接種群の年齢別発現率は大きな変動はなくほぼ一定であり、ワクチンの違いによるバイアスは非常に少ないものと考えられた。また、名古屋市の最終報告ではサーバリックス<sup>®</sup>とガーダシル<sup>®</sup>別の集計結果<sup>15)</sup>が示されており、両剤の発現率はほとんど同じであった。

名古屋市がアンケート調査を実施したのは2015年であり、2013年に積極的な接種の呼びかけは中止されていることを反映して16歳の接種率は51%で、15歳では15%に低下している。また、調査票では接種中止の理由の一つに「副反応（副作用）の報道を見て心配になったから」が含まれており、副反応報道による接種の中止率は7%であり、年齢別には21歳から18歳までは4%以下と低い。17歳は9%、16歳は21%となり、15歳は43%まで上昇していることから報道の影響の大きさがうかがわれる。しかしながら、Ⅱ期において接種との関連性が示唆された⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉓「突然力が抜ける」、㉔「手や足に力が入らない」の4項目において症状発現の有無別に副反応報道による接種中止の有無を検討すると、症状「なし」における中止率は4項目とも17%で、症状「あり」ではそれぞれ18%、14%、10%、19%と同じような中止率であり、17%より低い項目もあることから、副反応報道による影響は少ないものと考えられた。

鈴木・細野の報告<sup>1)</sup>では、接種時期を考慮し年齢順に5つに区分したコホート別のTable 5<sup>1)</sup>に示された結果では、若い年齢層であるコホート4で㉓「突然力が抜ける」、コホート5では⑰「物覚えが悪くなった」において、それぞれオッズ比が有意であり、さらに八重・椿の報告<sup>3)</sup>ではTable 5<sup>3)</sup>に示された層別解析の結果、15、16歳の若い

年齢層において、⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「簡単な計算ができなくなった」、㉔「身体が自分の意思に反して動く」の3つの項目で粗オッズ比が有意であったことは、本解析で得られた結果を支持していると考えられる。

なお、1.2で先述のサーバリックス<sup>®</sup>とガーダシル<sup>®</sup>の再審査報告書<sup>8,9)</sup>によれば、“接種上の注意から予測できない副反応”として、両剤とも「記憶障害」、「歩行障害」等が報告されており、重篤症例数は両剤合わせて、「記憶障害」は84例、「歩行障害」は115例であり、また、ガーダシル<sup>®</sup>では5例の「車椅子使用者」重篤症例が報告されている。

## 6. 結論および付加的注釈

ワクチンの評価には有効性と安全性のバランスを考慮する必要がある。名古屋市の調査はワクチン接種を受けなかった対照例を有するので、接種との関連性については因果関係を推論し得る貴重な調査である。そのため、設楽・森川は、特にフレイルティ・バイアスによる交互作用の視点から本データの再解析を実施した。その結果、年齢は交互作用を伴う交絡因子であり、このバイアスを含む交互作用を考慮しない年齢調整のロジスティック回帰分析はミスリーディングであると判断された。交互作用を考慮した上で、年齢層別のサブグループ解析を行うことにより、接種率が低くフレイルティ・バイアスの少ないと思われる低年齢層において、⑰「物覚えが悪くなった」、⑳「身体が自分の意思に反して動く」、㉓「突然力が抜ける」、㉔「手や足に力が入らない」の4項目で、オッズ比の95%CIの下限値が1を超え、これら記憶障害、運動障害に関連する項目で接種との関連性が観察された。我々はこれをワクチンとの関係を示唆するものと受け止める。

なお、フレイルティ・バイアスを否定するとしても、この年齢に依存するバイアスを考慮した本解析に不都合はない。また、このデータにおいて、ワクチン接種を安全とみなす方向に偏らせる“負



の”バイアスを考慮しない解析は妥当ではない。高度な統計的方法による解析は新しい情報を生み出す可能性を秘めているが、一方、データ構造を無視したモデル解析の無条件な適用はミスリーディングな結果を生み出す危険性がある。本解析において用いた単純な発現率のプロット、サブグループ解析などの基本的な方法が探索的解析の原点であり、軽視すべきではなく、それは特にアンケート調査などの疫学データの基本的な解析方法として強く求められる。

# 利益相反

著者である設楽敏と森川敏彦には本稿の内容に影響する利益相反はない。

# 付 記

査読中の2021年11月12日に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、HPVワクチン接種の積極的勧奨再開が決定された。

# 文 献

- 1) Suzuki S, Hosono A. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002>
- 2) 設楽 敏, 森川敏彦. 「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」データに潜むバイアスを探る. 第24回日本薬剤疫学会学術総会プログラム・抄録集. 2018 : p. 132.
- 3) Yaju Y, Tsubaki H. Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 433-49. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12252>. licensed under CC BY-NC-ND 4.0.
- 4) 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 500-2. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12258>
- 5) Yaju Y, Tsubaki H. 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 503-6. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12275>
- 6) Suzuki S. 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; e12309. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12309>
- 7) 厚生労働省. 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. 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」の受療状況に関する全国疫学調査」—追加分析結果—. 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 研究代表者：祖父江友孝（大阪大学大学院医学系研究科教授）. 平成28年12月. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000161352.pdf>
- 8) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 再審査報告書. 令和2年10月19日. 販売名 サーバリックス. Available from: [https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2020/P20201124004/340278000\\_22100AMX02268\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2020/P20201124004/340278000_22100AMX02268_A100_1.pdf)
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 再審査報告書. 令和2年10月19日. 販売名 ガーダシル. Available from: [https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2020/P20201124003/170050000\\_22300AMX00601\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2020/P20201124003/170050000_22300AMX00601_A100_1.pdf)
- 10) World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine safety Statement on Safety of HPV vaccines. 17 December 2015.
- 11) 日本小児科学会. ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの積極的接種勧奨再開の要望. 平成26年10月6日.
- 12) 日本産科婦人科学会. 子宮頸がん予防ワクチン (HPV ワクチン) 接種の勧奨再開を求める声明. 平

成 27 年 8 月 29 日.

- 13) Jiayao Lei. et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1340-8.
- 14) 名古屋市. 名古屋市子宮頸がん予防接種調査 解析結果 (速報). 平成 27 年 12 月 24 日.
- 15) 名古屋市. 子宮頸がん予防接種調査 回答集計結果. 平成 28 年 6 月. Available from: <https://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/cmsfiles/contents/0000088/88972/sikyuukeigantyouhsahoukokusho.pdf>
- 16) 奥村晴彦. 名古屋市のデータの CSV 化 [cited 2018-3-31]. Last modified: 2021-11-14 15:54:22. Available from: <https://oku.edu.mie-u.ac.jp/~okumura/stat/160629.html>

注：上記 URL は現在のものであり，著者らがダウンロードした時点の URL は異なる.

- 17) Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research, Volume I: The Analysis of Case-Control Studies*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1980.
- 18) Gail M, Simon R. Testing for qualitative interaction between effects and patient subsets. *Biometrics*. 1985; 41: 361-72.
- 19) 鈴木貞夫. 名古屋スタディの概要と研究をめぐる状況・展望. 小児科. 2021 ; 62 (6) : 562-7.

(投稿日：2021 年 10 月 5 日)

(受理日：2021 年 12 月 17 日)

(誤記訂正：2022 年 2 月 28 日)

\* \* \*

## 付 録

付 Table 1-1 Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms

上段：本解析\*1

下段：八重・椿の論文 Table 2<sup>3)</sup>\*2

| 症状項目            | 接種群   |       | 非接種群  |       | 年齢調整*3            | 交互作用*4 |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------------------|--------|
|                 | 症状(+) | 症状(-) | 症状(+) | 症状(-) | オッズ(95%CI)        | p 値    |
| 1. 月経不順         | 5468  | 15138 | 2310  | 6696  | 0.92 (0.86, 0.98) | 0.408  |
|                 | 3603  | 17001 | 2309  | 6696  | 0.55 (0.52, 0.59) | 0.03   |
| 2. 月経量の異常       | 1625  | 18946 | 561   | 8434  | 1.10 (0.98, 1.23) | 0.565  |
|                 | 1142  | 19427 | 560   | 8434  | 0.77 (0.68, 0.86) | 0.29   |
| 3. 関節やからだが痛む    | 1507  | 19071 | 720   | 8276  | 0.87 (0.78, 0.97) | <0.001 |
|                 | 1163  | 19411 | 720   | 8276  | 0.67 (0.60, 0.75) | 0.00   |
| 4. ひどく頭が痛い      | 2150  | 18464 | 925   | 8097  | 0.95 (0.87, 1.05) | <0.001 |
|                 | 1529  | 19083 | 925   | 8097  | 0.66 (0.60, 0.73) | 0.00   |
| 5. 身体がだるい       | 2268  | 18342 | 1037  | 7984  | 0.81 (0.74, 0.89) | <0.001 |
|                 | 1831  | 18775 | 1037  | 7984  | 0.64 (0.59, 0.71) | 0.00   |
| 6. すぐ疲れる        | 2261  | 18344 | 991   | 8028  | 0.88 (0.81, 0.97) | <0.001 |
|                 | 1867  | 18734 | 991   | 8028  | 0.71 (0.64, 0.77) | 0.00   |
| 7. 集中できない       | 1430  | 19159 | 723   | 8294  | 0.84 (0.76, 0.94) | <0.001 |
|                 | 1159  | 19425 | 723   | 8294  | 0.67 (0.60, 0.75) | 0.00   |
| 8. 視野の異常        | 389   | 20193 | 172   | 8845  | 0.82 (0.67, 1.01) | 0.021  |
|                 | 324   | 20256 | 172   | 8845  | 0.68 (0.55, 0.85) | 0.01   |
| 9. 光を異常にまぶしく感じる | 907   | 19696 | 356   | 8662  | 0.98 (0.85, 1.13) | <0.001 |
|                 | 720   | 19881 | 356   | 8662  | 0.74 (0.64, 0.86) | 0.00   |
| 10. 視力が急に低下した   | 1381  | 19210 | 795   | 8221  | 0.78 (0.70, 0.87) | 0.036  |
|                 | 919   | 19670 | 794   | 8221  | 0.52 (0.46, 0.58) | 0.00   |
| 11. めまいがする      | 2282  | 18315 | 1089  | 7927  | 0.84 (0.77, 0.92) | 0.010  |
|                 | 1836  | 18759 | 1089  | 7927  | 0.67 (0.61, 0.73) | 0.00   |
| 12. 足が冷たい       | 2508  | 18077 | 1144  | 7873  | 0.79 (0.73, 0.87) | 0.162  |
|                 | 1775  | 18807 | 1144  | 7873  | 0.55 (0.50, 0.60) | 0.06   |

\*1：文献 16 のデータにより著者解析。

\*2：下段は八重・椿論文（文献 3, open access）中の Table 2 より転載。（licensed under CC BY-NC-ND 4.0.）

\*3：主効果モデルのロジスティック回帰分析によるオッズ比。

\*4：交互作用項を含むロジスティック回帰分析による交互作用検定の p 値。



## 付 録

付 Table 1-2 Distribution of vaccination status and occurrence of 24 symptoms

上段：本解析\*1

下段：八重・椿の論文 Table 2<sup>3)</sup>\*2

| 症状項目                    | 接種群   |       | 非接種群  |       | 年齢調整*3            | 交互作用*4 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------------------|--------|
|                         | 症状(+) | 症状(-) | 症状(+) | 症状(-) | オッズ(95%CI)        | p 値    |
| 13. なかなか眠れない            | 1483  | 19118 | 692   | 8320  | 0.71 (0.64, 0.79) | 0.001  |
|                         | 1226  | 19372 | 692   | 8320  | 0.57 (0.51, 0.64) | 0.00   |
| 14. 異常に長く寝てしまう          | 2454  | 18119 | 1058  | 7955  | 0.91 (0.83, 0.99) | 0.001  |
|                         | 1936  | 18632 | 1058  | 7955  | 0.69 (0.63, 0.76) | 0.00   |
| 15. 皮膚が荒れてきた            | 2062  | 18538 | 1062  | 7950  | 0.78 (0.71, 0.85) | 0.403  |
|                         | 1497  | 19100 | 1062  | 7950  | 0.54 (0.49, 0.59) | 0.89   |
| 16. 過呼吸                 | 700   | 19913 | 336   | 8694  | 0.77 (0.66, 0.90) | <0.001 |
|                         | 536   | 20075 | 335   | 8694  | 0.60 (0.51, 0.70) | 0.00   |
| 17. 物覚えが悪くなった           | 623   | 19992 | 217   | 8805  | 1.00 (0.84, 1.19) | <0.001 |
|                         | 559   | 20054 | 217   | 8805  | 0.87 (0.72, 1.04) | 0.00   |
| 18. 簡単な計算ができなくなった       | 189   | 20422 | 79    | 8940  | 0.70 (0.52, 0.94) | 0.001  |
|                         | 167   | 20442 | 79    | 8940  | 0.61 (0.45, 0.83) | 0.00   |
| 19. 簡単な漢字が<br>思い出せなくなった | 416   | 20196 | 181   | 8846  | 0.73 (0.60, 0.89) | <0.001 |
|                         | 386   | 20224 | 181   | 8846  | 0.66 (0.54, 0.81) | 0.00   |
|                         |       |       |       |       |                   |        |
| 20. 身体が自分の意思に反して<br>動く  | 201   | 20413 | 58    | 8964  | 1.20 (0.87, 1.66) | 0.058  |
|                         | 175   | 20436 | 58    | 8964  | 1.05 (0.76, 1.48) | 0.04   |
|                         |       |       |       |       |                   |        |
| 21. 普通に歩けなくなった          | 72    | 20534 | 22    | 8990  | 0.94 (0.56, 1.60) | 0.129  |
|                         | 65    | 20540 | 22    | 8990  | 0.90 (0.53, 1.57) | 0.06   |
| 22. 杖や車いすが必要になった        | 31    | 20577 | 16    | 8994  | 0.55 (0.28, 1.09) | 0.461  |
|                         | 26    | 20581 | 16    | 8994  | 0.49 (0.25, 1.02) | 0.26   |
| 23. 突然力が抜ける             | 283   | 20311 | 100   | 8909  | 1.05 (0.81, 1.36) | 0.006  |
|                         | 253   | 20340 | 100   | 8909  | 0.92 (0.71, 1.20) | 0.01   |
| 24. 手や足に力が入らない          | 354   | 20189 | 124   | 8862  | 1.19 (0.94, 1.50) | 0.045  |
|                         | 318   | 20224 | 124   | 8862  | 1.05 (0.83, 1.34) | 0.06   |

\*1：文献 16 のデータにより著者解析。

\*2：下段は八重・椿論文（文献 3, open access）中の Table 2 より転載。（licensed under CC BY-NC-ND 4.0.）

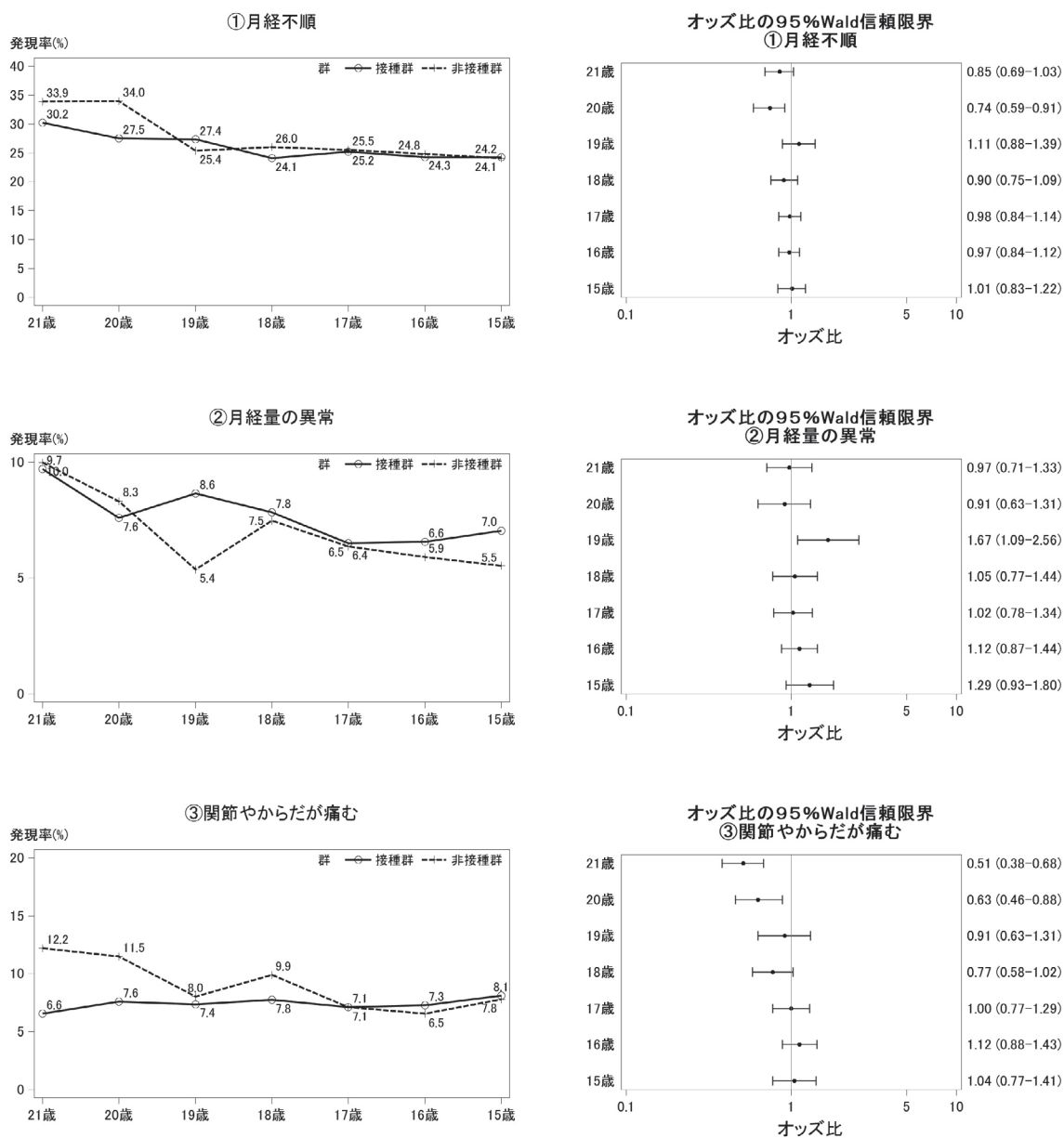
\*3：主効果モデルのロジスティック回帰分析によるオッズ比。

\*4：交互作用項を含むロジスティック回帰分析による交互作用検定の p 値。

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right)\*

(a) Symptoms1-3: 1. Menstrual abnormality, 2. Menorrhagia, 3. Arthralgia

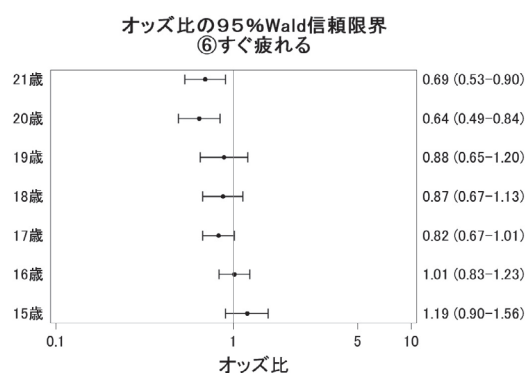
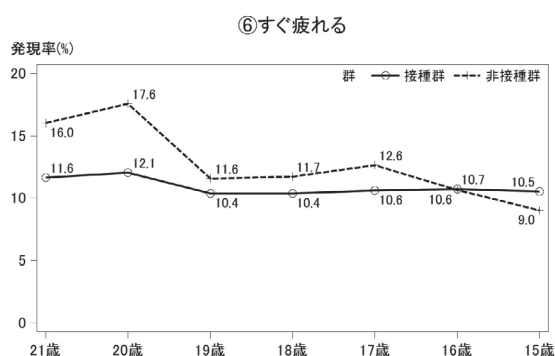
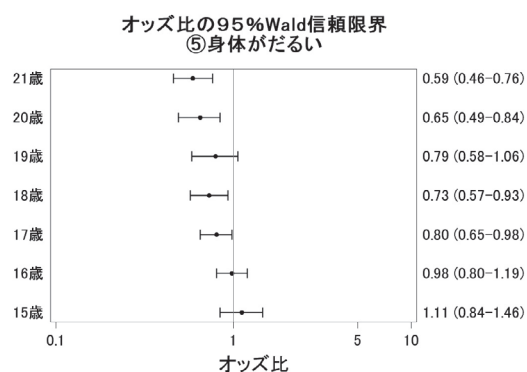
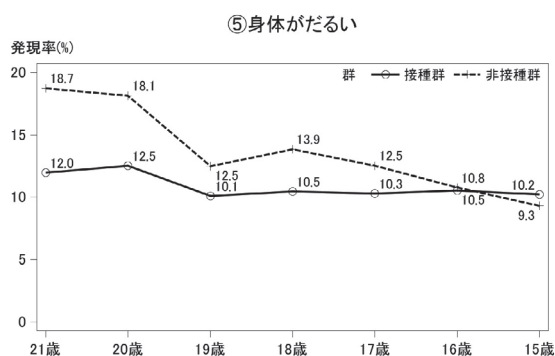
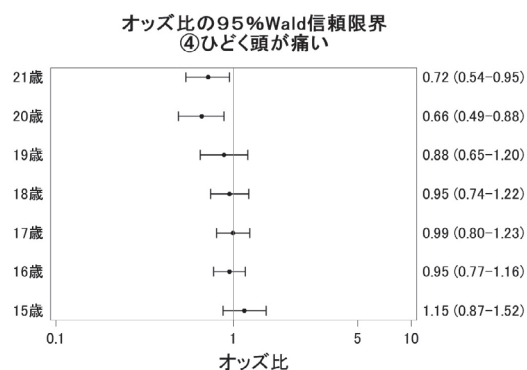
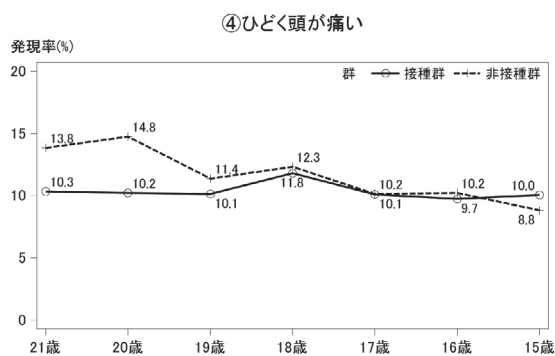


\*: 文献16のデータにより著者解析.

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(b) Symptoms4-6: 4. Severe headache, 5. Lassitude, 6. Exhaustion

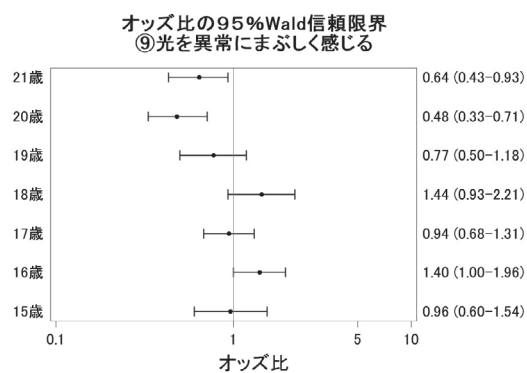
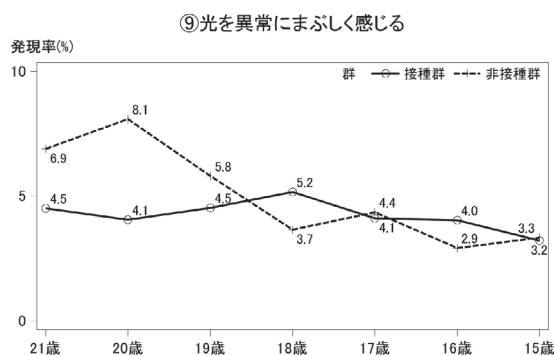
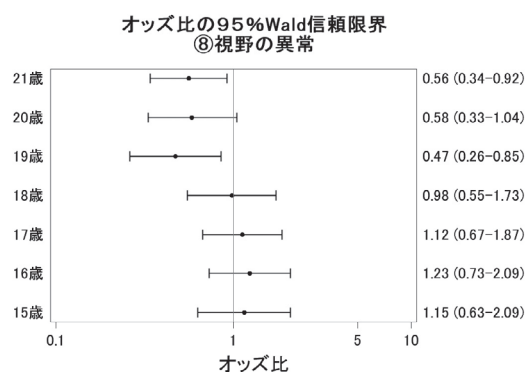
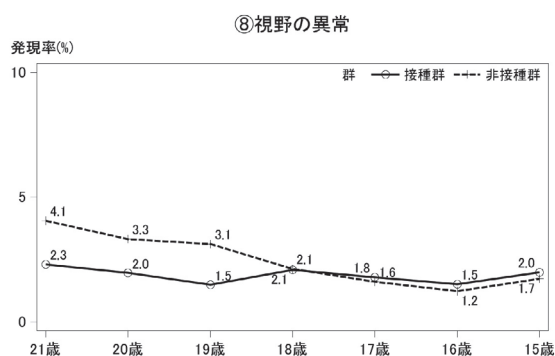
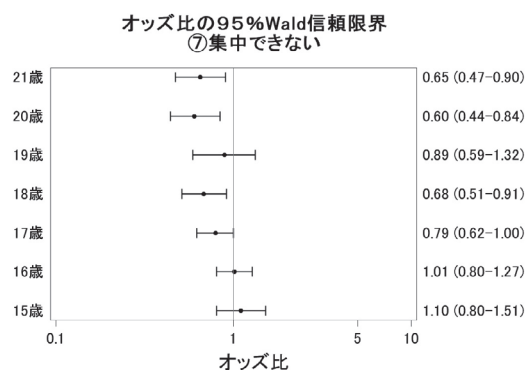
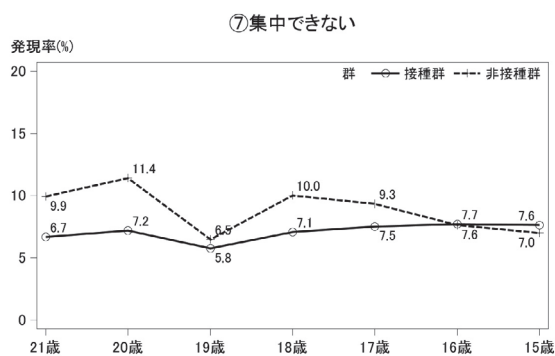


\*: 文献16のデータにより著者解析.

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(c) Symptoms 7-9: 7. Impaired consciousness, 8. Abnormal visual field, 9. Severe photophobia

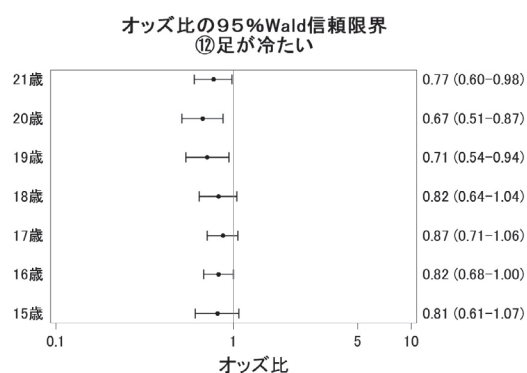
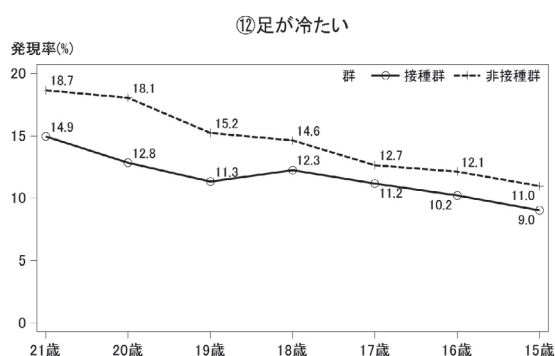
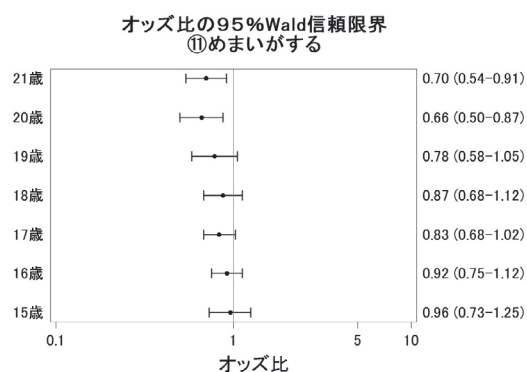
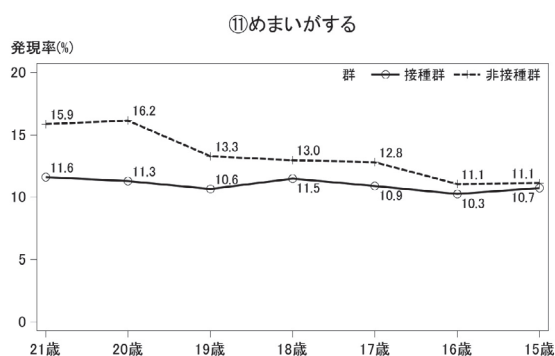
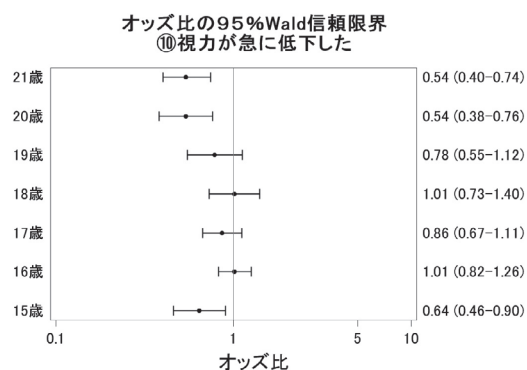
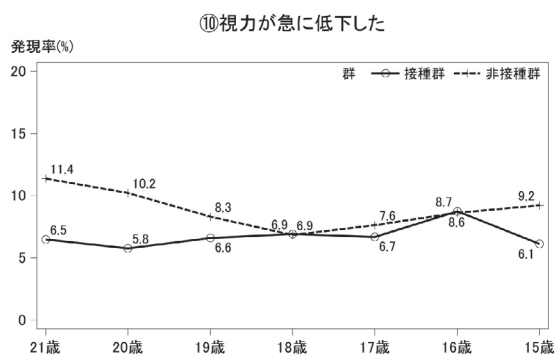


\*: 文献16のデータにより著者解析.

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(d) Symptoms10-12: 10. Deduced visual acuity, 11. Dizziness, 12. Cold sensation in the legs

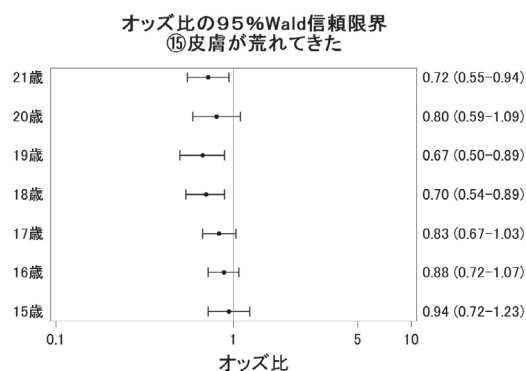
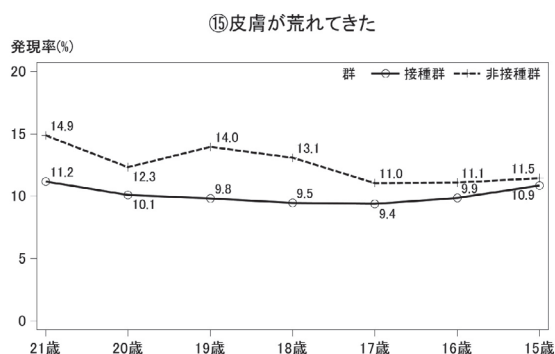
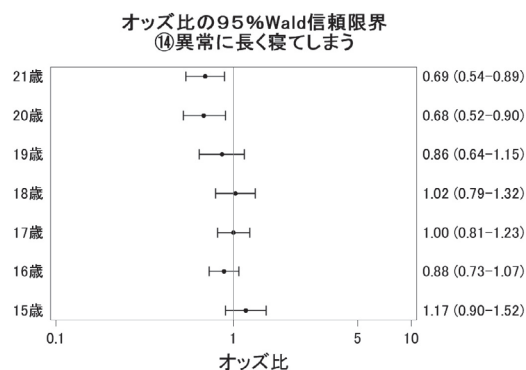
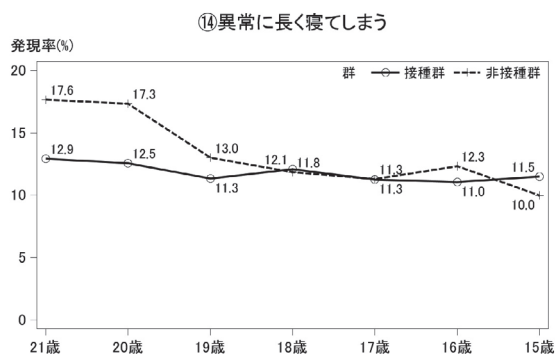
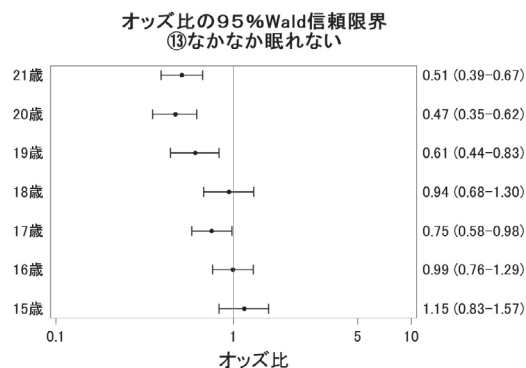
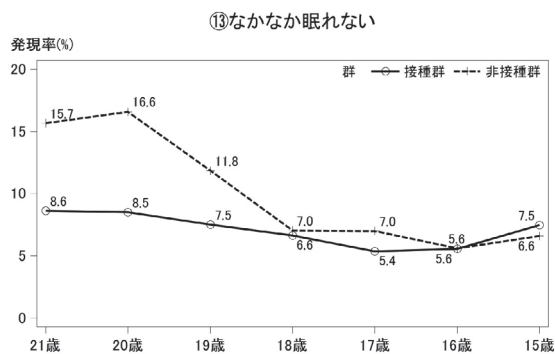


\* : 文献16のデータにより著者解析.

付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(e) Symptoms13-15: 13. Sleep disorder, 14. Hypersomnolence, 15. Skin roughness



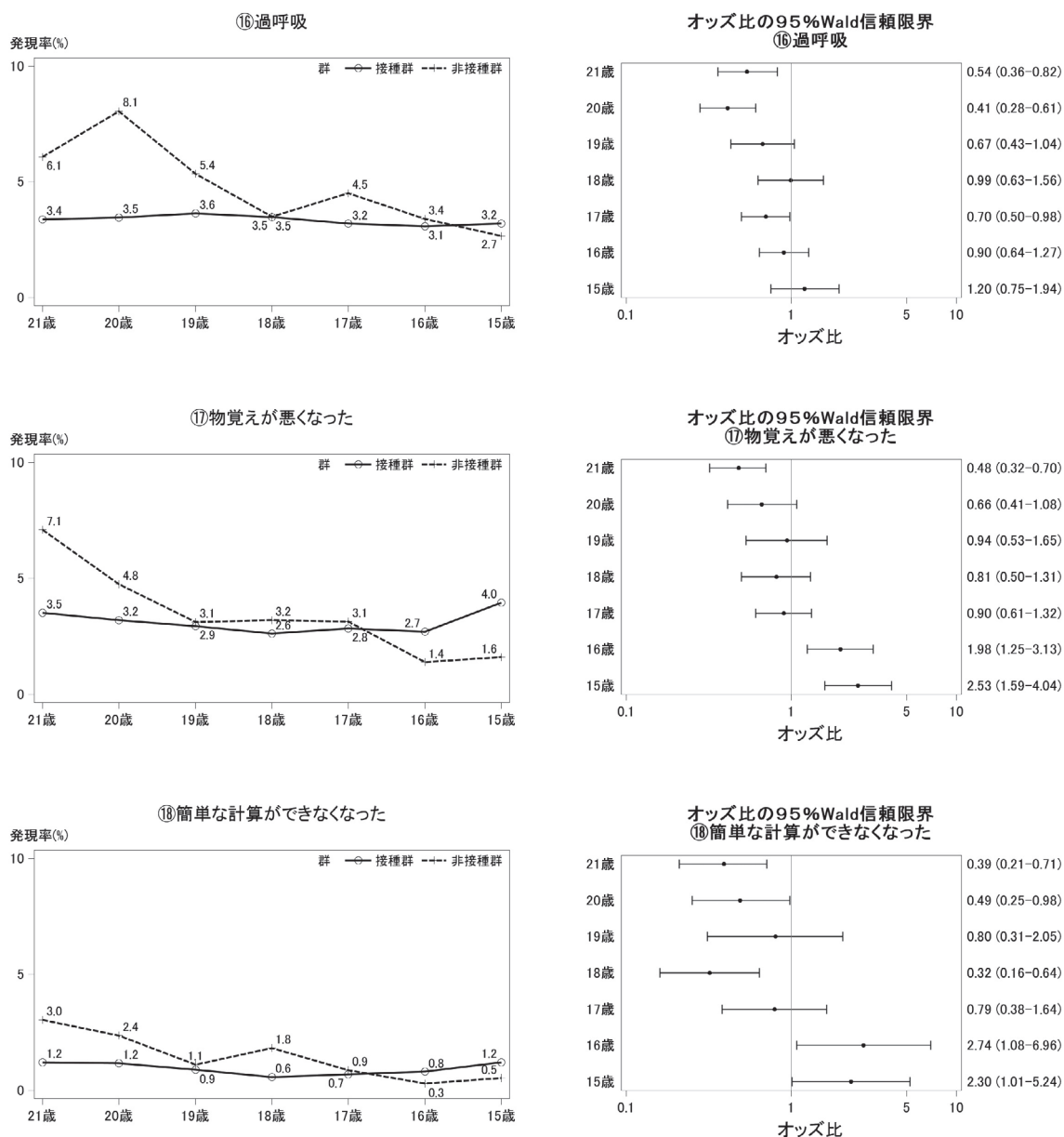
\* : 文献16のデータにより著者解析.



## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(f) Symptoms16-18: 16. Hyperpnea, 17. Memory impairment, 18. Dyscalculia

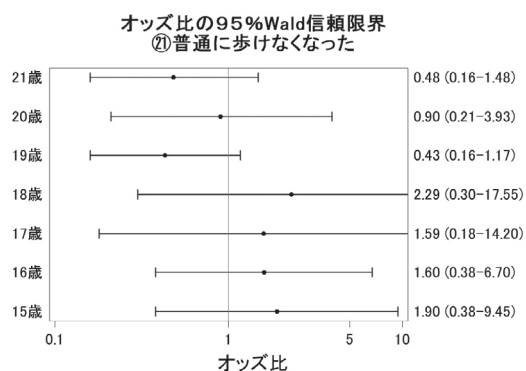
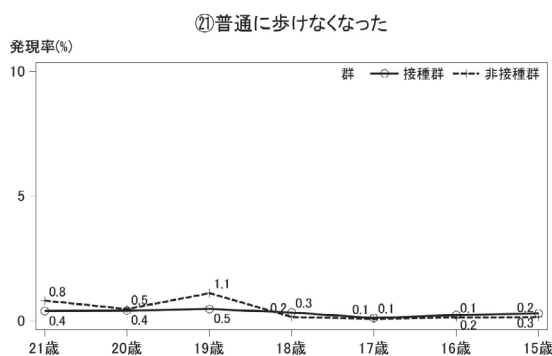
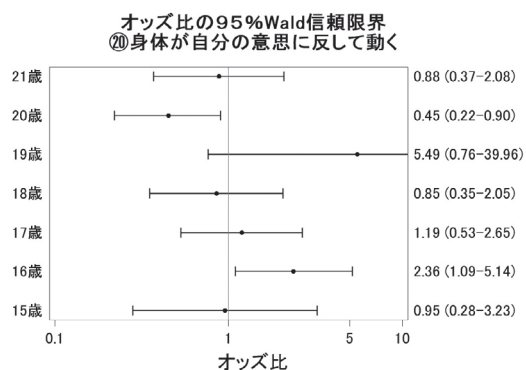
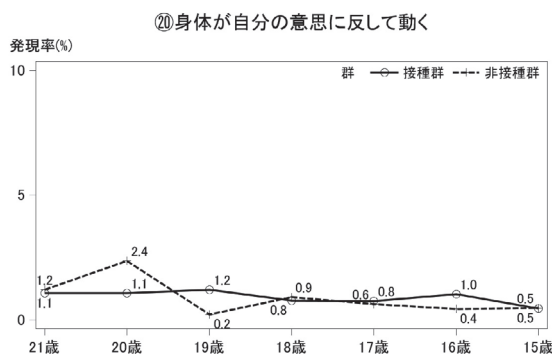
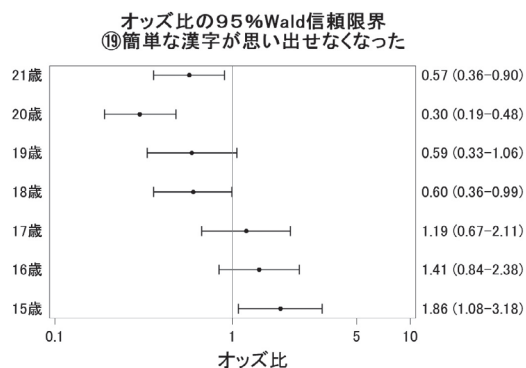
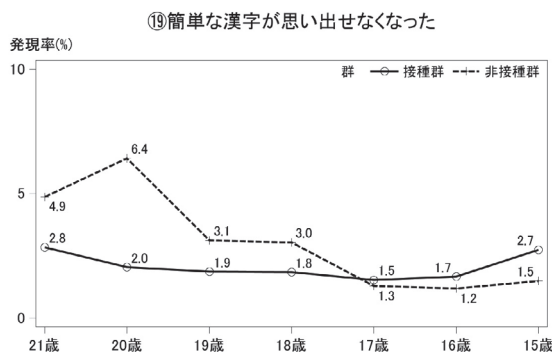


\*: 文献16のデータにより著者解析.

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(g) Symptoms19-21: 19. Dyslexia, 20. Involuntary movement, 21. Walking disability

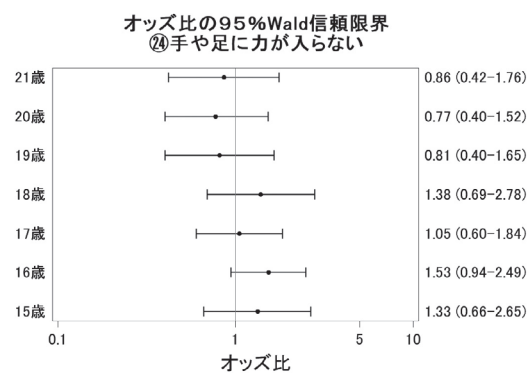
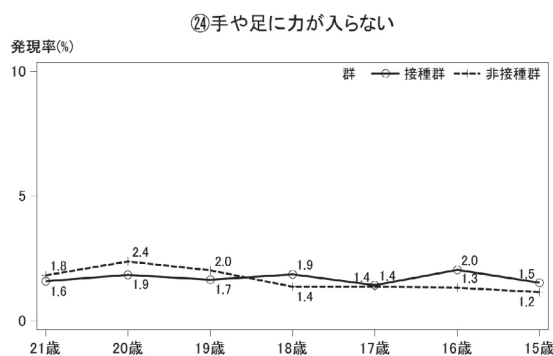
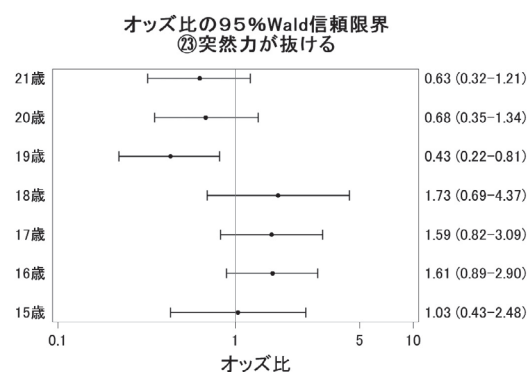
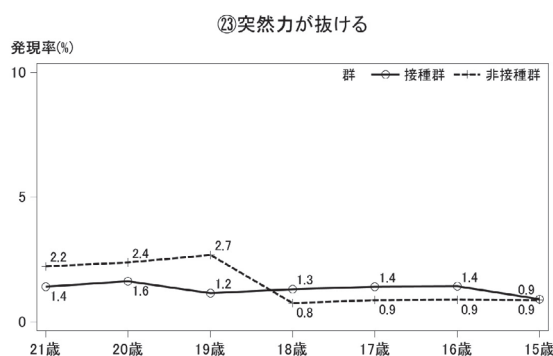
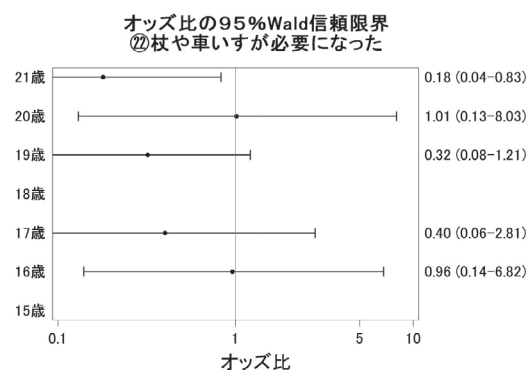
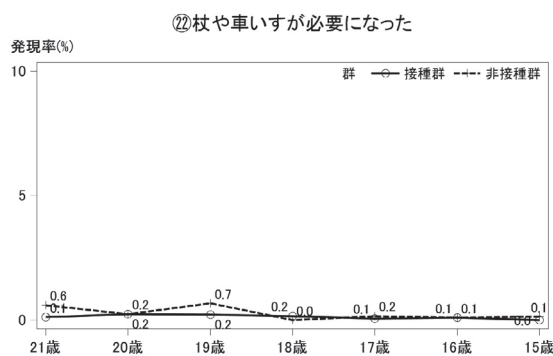


\*: 文献16のデータにより著者解析.

## 付 録

付Fig. 1 Plots of event proportion by vaccination status and age(left), and forest plot(right) (cont'd)\*

(h) Symptoms22-24: 22. Using a cane or wheelchair, 23. Sudden attack of muscle weakness, 24. Weakness



\*: 文献16のデータにより著者解析.

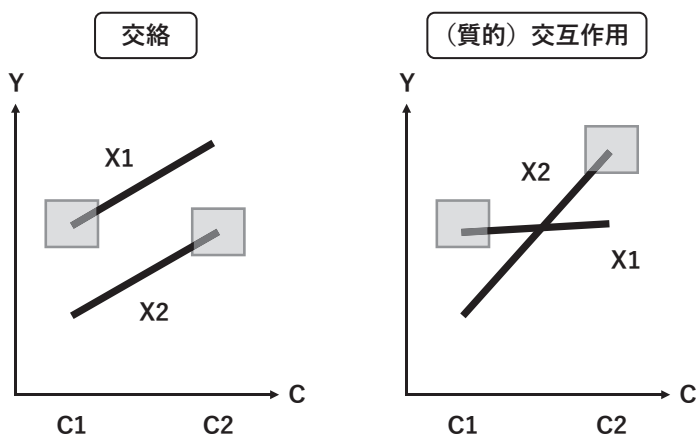
## 補足A 交絡と交互作用

### A.1. 交絡

要因Xと応答Yとの関係を知りたいときに、別の要因Cが介在してXとYのいずれもCと相関（関連性）を持つとき、Cの存在を無視して解析を行うとバイアスを生じる。このような現象を交絡、無視してはいけない要因Cを交絡因子という。ここでは名古屋スタディに合わせてワクチン接種の有無に対応する要因Xは2値、症状の有無に対応する応答Yも2値とする。この場合XとYの関連指標はオッズ比 $\phi$ であり、 $\phi=1$ のとき両者に関連がないことを示す。年齢に対応する交絡因子Cは離散変数であるが、本論文の年齢層別解析のように二分化することで単純になり、それは補足Figure A1（左）に示されたようになる。図に示されている□は要因Cの各水準内で症例が集中している部分を示す。要因X, C間に相関がなければ要因Cの各水準内でのXの分布は同じになるはずであるからこの図では明らかにX, C間に相関がある。また要因Cの水準間でもYの分布に差があるからYとCも相関がある。本来要因Xの効果は縦方向（Yの対数オッズ）のXの水準間の差（対数オッズ比）であるが、要因Cを考慮しない解析（たとえばXとYの間の粗オッズ比の算出）では、症例の集中している□間の差に近くなり、Xの要因効果が過小評価されることになる（もちろん逆の場合もある）。このように交絡がある場合交絡因子を無視するとYとXの関連性にバイアスが入るが、極端なケースとしてYとXの関連性（要因Xの効果）が逆転する“Simsonのパラドックス”と呼ばれる現象も起こりうる。したがって交絡が存在する場合、Xの効果を正しく評価するため交絡調整が必要となる。

補Figure A1 Confounding and Interaction (confounding(left), qualitative interaction(right))

交絡と交互作用



□は症例数の多い集団を表す。要因Cの存在を無視した解析を行うと、交絡のある左の場合は差が消えてしまう。また交絡を伴う交互作用がある右の場合は要因Cの水準C2での比較に近い結果が得られる。交互作用を無視した調整解析を行うと左では（交互作用が存在しないので）正しい結果が得られるが、右のケースでは方向の違う差（質的交互作用）を馴らしあたかも差が存在しないかのような結果が得られる。

後者では求めるべき正しい結果は要因Cの水準C1, C2毎の結果（C1では $X1 > X2$ , C2では $X1 < X2$ ）である。見かけ上の交互作用かどうかは医学的な判断および統計的検定により評価することができる。

## A.2. 交絡と交絡調整

交絡調整法はいろいろあるが、本データでは、応答Y（症状の有無）が2値で要因X（接種の有無）も2値、また要因C（年齢）は順序性をもったカテゴリカルな要因でありロジスティック回帰分析などを用いて要因Cの影響を調整することができる。また要因Cの水準として年齢そのものを用いると、年齢効果を線形効果として扱うようなモデル化ができる。鈴木・細野<sup>1)</sup>あるいは八重・椿<sup>2)</sup>はこのようなアプローチを採っている。この場合年齢効果が（ロジット尺度上で）確かに線形効果として働くならばシャープな推測ができる。しかし年齢の影響が直線的でない場合、このモデルは妥当でなくなる。この場合も、よりロバストで一般的なアプローチは、年齢をカテゴリー水準として取り扱う分散分析型でモデル化することである。さらに回帰モデルに対する代替アプローチとして、ノンパラメトリックなMantel-Haenszel法の適用も考えられる。

ここで言及した交絡調整アプローチが妥当なのは、厳密には次項で述べる交互作用がない場合のみであり、交絡調整により求まる要因Xの効果というのは、Cの水準に依存しないという意味での主効果である。交互作用がある場合に交互作用を無視した交絡調整を行うと、要因Cの値によって変化する要因Xの効果の平均的な効果を求めることになるが、このようなアプローチも交互作用が大きい場合には許容されるであろう。ただし、ここでもCの水準に対応するデータがバイアスを含んでいるとき、このバイアスをそのまま持ち込んだ解析になることに注意する必要がある。交絡調整ではこのようなバイアスを除去できない。

## A.3. 交互作用

交互作用は交絡とは別の概念で、要因Cの値によって要因Xと応答Yの関係が変わることをいう。したがって“交絡の有無に関わらず”交互作用は発生し得る。これは要因Xの応答Yに対する効果が要因Cの値ないし水準によって変わることを意味するので、交互作用が存在すれば、それを無視した解析は誤りとなる。交絡と交互作用が同時に存在するときに実施される交絡調整解析はその誤った解析の典型である。補足Figure A1（右）に（質的）交互作用の例示を与える。

## A.4. 交絡と交互作用

交絡因子Cの存在を無視した解析は誤りを与えるが、同様に交互作用の存在を無視した解析も誤りを与える。このとき上に説明したように両者は違う概念であることに注意しなければならない。交互作用は効果の性質そのものであり、交絡は（主）効果が歪んで現れる現象である。したがって交絡は適切な方法により調整可能であるが、交互作用は調整できない。端的に言えば交絡調整は交互作用のない場合にのみ可能である。

## A.5. 誤った交絡調整

誤りの典型的な場合が交互作用を無視した交絡調整解析である。この方法は交絡因子がある場合の“基本のキ”と言われるが、交互作用が存在する場合は誤った結果を与えるので注意しなければならない。

## A.6. 量的交互作用と質的交互作用

交互作用には量的交互作用と質的交互作用の二つがあり、前者は要因Cの種々の値に対し同一方向の差（＝Xの効果）、後者は異なる方向の差が存在することを示す（補足Figure A1（右）参照）。前者の場合は、適当な条件のもとに算出された主効果を平均効果と見なすことができ、それなりに解釈可能な場合もある

が、後者の場合にはCの値により逆向きの効果が働いているので、これを要約してまとめてしまうのは解析手順として全くの誤りである。例えば交互作用の無視により逆向きの効果がマスクされてしまい、平均的に差がないと評価されてしまったり、あるいは全体にある方向に平均効果が偏り、結果として逆向きの効果が無視され見逃されてしまったりする。なお量的交互作用であってもなんらかのバイアス要因により生じている交互作用であれば、これを無視した調整解析は、バイアスを含んだままの解析結果を提示することになり、これは許容されない。

### A.7. 交互作用の存在下での解析

交互作用が存在すれば要因Cのレベルごとに要因Xの効果を評価する必要がある。要因Cの効果をモデル化できる場合には、そのモデルに従って要因Cの値に応じたXの効果を評価することができる。交互作用を含んだロジスティック回帰はその典型的な場合であるが、上に述べたように、交互作用が存在する場合、要因Xの効果は要因Cの値によって変わるものであるから、交互作用モデルの下で求めた主効果は、どのような条件下で求められ、どのような意味を持つかが明らかにされなければならない。たとえばソフト（あるいはソフトのオプション）ではCのある値（たとえばC=0）の下でのXの効果を出力するため、出力された結果をそのまま主効果として提示すれば、単に要因Cの特定のレベルでの要因効果を主効果として提示することになるので、ミスリーディングであり誤りである。因みにSASのLOGISTICプロシジャでは、交互作用モデルの下で要因Cのレベルに応じたXの効果を出力することが可能である。

なお共変量が層であるようなカテゴリカルデータの場合の交互作用の検定は上記回帰モデルの下での評価の他、本解析で実施しているBreslow-Day検定やGail-Simon検定により実施できるが、後者は質的交互作用の検定法であり、一般に回帰モデルの下ではこのような検定は困難である。

### A.8. まとめ

以上のように交絡と交互作用は全く別の概念であり、解析にあたっては交絡と同様に交互作用も正しく評価する必要がある。いわゆる交絡調整解析が交互作用解析をカバーするわけではない。

交絡は見掛けの要因効果を乱す現象であり、交互作用は要因効果そのものであり、交絡は制御可能、交互作用は制御不可能である。これらを混同すると、誤った解析や解釈の原因になり、第三者に誤解を与えることになる。

### A.9. 名古屋スタディにおけるHPVワクチンデータでは？

特にHPVワクチン接種による副反応を調査した名古屋スタディの場合、本解析で実施したデータの素直なプロット（付録の年齢別群別症状発現率プロットおよび（対数）オッズ比に関するフォレスト・プロットなど）により、多くの症状で接種有無と年齢間に交互作用が存在し、しかも質的交互作用も一部に含まれていることがわかる（交互作用の公式の検定結果は我々の論文の付Table 1-1, 1-2あるいは八重・椿<sup>2)</sup>のTable 2に示されている）。さらにはこの交互作用は年齢に依存し、ワクチンの副反応をマスクする方向（非接種群の方の症状発現率が高くなる方向）に働いているから、交互作用を無視した調整解析により得られる結果は、副反応をマスクする方向の平均的な負のバイアスを含んだものであり、安全性の観点から、消費者危険は増大し生産者危険は減少するというきわめて不合理なものである。バイアスを含まないデータであれば交互作用を無視した解析も場合により許容されるであろうが、補足B. フレイルティ・バイアスの項で述べているように、年齢に依存する負のバイアスにより生じた交互作用の存在下での、このような解析は許容できない。

補足文献

- 1) Suzuki S, Hosono A. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002>.
- 2) Yaju Y, Tsubaki H. Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 433-49. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12252>.



## 補足B フレイルティ・バイアス (frailty bias)

フレイルティ・バイアス (frailty bias, frailty exclusion bias) あるいは健康人選択バイアス (healthy user bias, healthy user selection bias) は、健康人のみがワクチン接種を受ける、あるいはフレイルな人が治療ないしワクチン接種から除外されることにより生じるバイアスとされる。理論モデルについてはたとえば Fine&Chen<sup>1)</sup> に記述されているが、浜<sup>2)</sup> はよりシンプルなモデルを与えている。ここでは浜と同様の設定の下でのフレイルティ・バイアスの挙動を示し、これが名古屋スタディのデータの挙動を説明しうることを示す。要約すれば、フレイルティ・バイアスは本データにみられるような年齢依存型の負のバイアスの一つの説明になる。

浜<sup>2)</sup> はフレイルティ・バイアスのことを病者除外バイアスと呼んでいるが、彼の図1から図2は直接に導けない。フレイルティ割合を  $a$ 、非フレイルティ割合を  $b=1-a$ 、接種率を  $c$ 、非接種率を  $d=1-c$  とすると、もし接種対象例にフレイルティ除外が生じないならば、接種とフレイルティが関連せず、全体の中での接種対象フレイルティの割合は  $ac$  となる。接種対象となっているフレイルティの中で接種回避による接種除外が起こるものとし、除外率を  $e$  とすると、割合  $ace$  の人が接種除外となる。したがって結果として接種者の割合は  $(ac-ace)+bc$ 、非接種者の割合は  $(ad+ace)+bd$  となる。ゆえに接種者中のフレイルティのオッズは

$$\lambda_+ = (ac-ace)/bc = ac(1-e)/bc = (a/b)(1-e),$$

また非接種者中のフレイルティのオッズは

$$\lambda_- = (ad+ace)/bd = a(d+ce)/bd = (a/b)(1+ce/d)$$

となる。したがって、フレイルティの接種者に対する非接種者のオッズ比は

$$\phi = \lambda_+/\lambda_- = (1-e)/(1+ce/d) = (1-e)/((1-e)+e/d)$$

となる。 $e=0$  すなわちフレイルティ除外が生じない場合、 $\phi=1$  で接種群、非接種群間のフレイルティ・オッズは変わらない。したがってフレイルティ・バイアスは生じない。このモデルを以下に述べる浜モデルと区別するため、森川—設楽モデル (M-S モデル) とよぶことにしよう、

浜は、フレイルティを病者と呼んでいるが、フレイルティ除外でのフレイルティの移動分を、非接種群からの健康者の移動で埋め合わせをし、全体の接種率がフレイルティ除外により変わらないというモデルのもとに、オッズ比を算出し、シミュレーションを行っている。浜の定式化を使うとオッズ比は

$$\begin{aligned} \phi &= \{(ac-ace)/(bc+ace)\} / \{(ad+ace)/(bd-ace)\} \\ &= \{(ac-ace)(bd-ace)\} / \{(bc+ace)(ad+ace)\} \end{aligned}$$

となる。このモデルでは単に接種群から病者が除外された分、接種率が減るのではなく、健康者の補填により接種率が変わらないというモデルなので、本来想定すべきモデルとは異なる。いずれにしても病者除外がない場合  $e=0$  なので  $\phi=1$  である。

接種群フレイルティ・オッズだが、浜モデルでは  $(ac-ace)/(bc+ace) = (a-ae)/(b+ae)$  なので接種率にも依存しない。M-Sモデルでも  $(a/b)(1-e)$  なので、同じく接種率  $c$  に依存しない。これは多くの症状で、接種群の症状経験率が接種率  $c$  の違う年齢に殆ど依存しないという現象の説明になる（もちろんすべての症状がこのモデルに対応するわけではないことに注意する必要がある）。フレイルティ除外により確かに接種群にフレイルティ割合が低下するバイアスは入るが、それは接種率に依存しないということである。これは名古屋スタディ・データの多くにみられる現象を説明する重要な性質である。以下に見るように非接種群に

についてはもちろん接種率に依存するバイアスが入る．その結果接種率と強く相関する年齢に依存して症状発現率が増加する現象が説明される．

ここでとらえようとしているフレイルティは、接種の有無に関わらず症状が発現する者である．そのように考えることにより接種率が高いときに非接種群の症状発現率が高くなることの説明ができる．単にそのようなフレイルな人達が接種を逃れることにより接種群の発現率が低くなり、その結果バイアスが生じるという理解であれば、接種率が上がるに伴って非接種群の症状発現率が上昇するというような現象は説明できない．なぜなら逃げたフレイルな人は接種しないために症状も発現しないと考えるのなら、非接種群の発現率も同時に低下するからである．もちろんそのようなケースも生じるであろうが、そのような解釈だと非接種群の発現率が上昇する現象の説明ができない．したがってフレイルティ・バイアスは、フレイルな人が接種から逃げる結果、接種群の発現率低下+非接種群の発現率上昇として生じるバイアスと考える．接種群の発現率低下だけから生じるわけではない．

言うまでもなくフレイルティをより一般的、より広範に捉えることも可能である．

フレイルティ = (A) ワクチン接種の有無にかかわらず症状の出る (ような) 人  
+ (B) ワクチン接種により症状の出る (ような) 人

である．実際には両者が混在していて、後者 (B) がワクチンの副反応としてとらえるべきものである．したがって後者はバイアス要因ではなく、まさに副反応調査としてとらえようとしている目的そのものである．

(B) を正確にとらえるためには (A) 及び (B) の割合が接種群と非接種群で同じであること (比較可能性) が必要である．そのためには本来ランダム化が必要であるが、今回のような疫学調査ではランダム化は殆ど不可能であり、したがって事後的にバイアスを消去ないし軽減する必要性が出てくる．

以上のことは、今回の鈴木・細野<sup>3)</sup>の解析あるいはわれわれの解析につながることになるが、鈴木らの解析はバイアス修正ではなく交絡補正ないし調整の立場であり、アプローチも違えば結論も異なってくるということになる．

さて、そのうえでここでのバイアスモデル (M-S モデル) についてもう少し検討してみよう．

M-S モデルでは、上述のように、a: フレイルティ割合、b: 非フレイルティ割合、c: (フレイルティ除外前の) 接種割合、d: (フレイルティ除外前の) 非接種割合、e: 接種群でのフレイルティ除外割合、f: 接種群でのフレイルティ非除外割合とする．ここに  $a+b=1$ ,  $c+d=1$ ,  $e+f=1$  である．

M-S モデルでは、フレイルティ除外後の接種群のフレイルティ・オッズは  $\lambda_+ = (a/b)(1-e)$  となるので、 $(a/b)$  一定なる限り  $\lambda_+$  は接種率に依存せず一定である．もし各年齢における元のフレイルティ割合が年齢に依らず一定なら、上のモデルに従って除外された場合もフレイルティ割合は年齢に依らず一定となる．これは名古屋スタディのデータの多くを説明する．

たとえば  $e=0.1(10\%)$  とすれば、 $\lambda_+ = 0.9(a/b)$  となり、 $\lambda_+$  は大きくは変動しないが、 $e=0.5(50\%)$  と仮定すれば、 $\lambda_+ = 0.5(a/b)$  となり、 $\lambda_+$  は大きく減少する．しかしそれでもなお  $a/b$  が一定である限り  $\lambda_+$  は一定である．

一方フレイルティ除外後の非接種群のフレイルティ・オッズは  $\lambda_- = (a/b)(1+e(c/d))$  となりこちらは接種率  $c$  に依存する．いま除外率  $e=0.1(10\%)$  と仮定し、接種率  $c=0.1(10\%)$  としよう．このとき接種オッズ  $c/d=0.1/0.9=1/9$  であり、 $(1+e(c/d))=1+0.1/9=1.011$  となるので、フレイルティ・オッズ  $\lambda_-$  はほとんど変化しない．これは接種率が低いときはバイアスが小さく、あまり影響を受けないことの一つの根拠となる．接種率  $c=0.5(50\%)$  では  $(1+e(c/d))=1+0.1=1.1$  なのでこの場合も大きくは変化しない．しかしながら  $c=0.9(90\%)$  では  $(1+e(c/d))=1+0.1 \cdot 9=1.9$  となるため非接種群でのオッズは極めて大きく変化する．結果としてオッズ比  $\phi = \lambda_+/\lambda_- = 0.9/1.9=0.47$  まで変動する．元のフレイルティ割合  $a=0.1$  とすると、除外後の接種群のフレイル

ティ割合 $=a(1-e)=0.9a=9\%$ , 除外後の非接種群のフレイルティ割合 $=a(1+e(c/d))=1.9a=19\%$ となるため, 元々差がないと仮定したフレイルティ割合が殆ど二倍まで上昇している. この値は元のフレイルティ割合に依存しないことに注意すべきである.

上記のことから, ここで提示したフレイルティ・モデルは, まさに名古屋スタディで生じている年齢依存型の負のバイアス (ワクチン接種により期待される効果と逆方向のバイアス) の挙動を大まかに説明している. フレイルティ・バイアスは直接測れるものではないため, 名古屋スタディで生じている負のバイアスをすべてフレイルティ・バイアスで説明できるとはいえないが, この種の性質を持つバイアスが何らかの形で関与していると考えられるべきであろう. そうでなければ名古屋スタディ・データで起きている“明らかに不可解な”現象は説明できない.

なおワクチンに副反応を起こす作用があるならば, 上の議論よりも接種群の副反応の分だけ症状発現率を上昇させることに注意すべきである. また症状発現率が低い場合には, ここに述べたような傾向が明確には出ないことも考えられる. また症状によってはフレイルティ・バイアスが生じにくい場合もあるかもしれない.

直接証明できないという意味でフレイルティ・バイアスを否定したとしても, 付Fig. 1に見られるように上記の意味でのワクチンを安全に見せる方向の強い負のバイアスの存在を否定することはできず, したがって, このバイアスを無視した解析はバイアスを引きずった解析になることはあきらかである. 年齢との交互作用を無視した調整解析は, 年齢に関する平均的な負のバイアスを残したままの解析になっており, 多くの症状と多くの年齢層で統計的に有意な負のバイアスが認められるような状況では, あきらかに不適切である.

以上は仮に設定したフレイルティ・モデルからの考察であるが, 本文でも述べているようにHPVワクチン接種群と非接種群の間で, インフルエンザワクチンの接種率も大きく異なることから, 医学的観点からもフレイルティ・バイアスの存在は支持されよう. 繰り返すが, 負のバイアスの存在は明らかでかつ結論を覆すほど大きなものであり, 鈴木・細野の論文<sup>3)</sup>にあるように, これを無視すると消費者危険を増す方向に結論を誤ることになる. この種のバイアスを完全に除去することは不可能であり, 我々にできることは, できるだけバイアスの少ないと考えられるサブグループに絞って解析し, その結果, ポジティブな結果が得られたときに, それを安全性の観点からある種の危険信号 (シグナル) と捉えるべきことだけである. その結果は, 負のバイアスの存在下でのポジティブな結果を示唆するので, 安全性評価の観点から前向きに評価すべきと考える.

#### 補足文献

- 1) Fine E, Chen, RT. Confounding in studies of adverse reactions to vaccines. *American Journal of Epidemiology*. 1992; 136: 121-35.
- 2) 浜 六郎. HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」. 薬のチェック *TIP MAY*. 2016; 16(65): 63-4. Available from: [https://www.npojip.org/chk\\_tip/No65-file05.pdf](https://www.npojip.org/chk_tip/No65-file05.pdf)
- 3) Suzuki S, Hosono A. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002>

補足C    スタディ・ピリオド (study period)

本報告の主目的は、鈴木・細野論文<sup>1)</sup>における潜在的なバイアス（特にフレイルティ・バイアス）の問題について指摘し、バイアスを回避した解析結果を示すことにより、鈴木・細野の結果と異なり、HPVワクチンの安全性に疑問が残ることを指摘することである。したがって八重・椿論文<sup>1)</sup>に関する関心は二次的となるが、方法論を巡って鈴木と八重・椿との間で対立があり<sup>3～8)</sup>全く触れないわけにはいかない。以下に見解を述べる。八重・椿の解析にはいくつかの疑問点があり、著者らによる明確な説明あるいは訂正が必要と考える。

そもそも study period は、八重・椿<sup>2)</sup>により提唱された概念で、事象発現に対応する曝露期間の意味を持つ。彼らは思い出し期間と捉えているが、これは症状発現の起点が規定されているからであろう。非接種群では多くの症状で症状チェック開始時期の12歳から時間が経過している高年齢者ほど発現率が高くなっている。しかし鈴木<sup>3, 5～6)</sup>の指摘にもあるように、接種群では接種時年齢を起点としていることから必然的に接種群の方が短い study period を持つことになる。接種群・非接種群間のおおまかな study period の関係は補足 Table C1 ようになる。この表では接種群の study period は2～5年になるが、鈴木<sup>5)</sup>中の Table 1 では0, 1年及び6年の対象が存在し、接種群全体として0～6年の study period となっている。これら例外的な対象の例数は鈴木・細野論文<sup>1)</sup>中の Table 1 の2014年、2015年及び2009年に一回目の接種を行った例数に一致し、それらの例数はわずかである。したがって接種群の study period は主に2～5年、非接種群の study period は3～9年となる。また同じ年齢間では平成6～8年度生まれ（調査時年齢19～21歳）における study period の接種群間の乖離が大きい。この年代は補足 B で述べたように接種率が高く、大きなフレイルティ・バイアスが懸念される年代である。八重・椿<sup>2)</sup>の解析では study period を共変量とすることで同年代の比較を回避し、結果としてフレイルティ・バイアスの効果を軽減していると解釈することもできる。ただ鈴木も指摘しているように、結果として接種群の高い年齢層が非接種群の低い年齢層と比較されることにより、フレイルティ・バイアス以外の点において比較可能性が担保されているの

補 Table C1    Rough calculation of study period

| 誕生年度 (4.2-4.1) |      | 12歳到達年度 |      | ワクチン接種年 |           | 調査年 (9-11月) |      | study period (年) |      |
|----------------|------|---------|------|---------|-----------|-------------|------|------------------|------|
| 和暦             | 西暦   | 和暦      | 西暦   | 和暦      | 西暦        | 和暦          | 西暦   | 接種群              | 非接種群 |
| H6             | 1994 | H18     | 2006 | H23     | 2011      | H27         | 2015 | 4                | 9    |
| H7             | 1995 | H19     | 2007 | H23     | 2011      | H27         | 2015 | 4                | 8    |
| H8             | 1996 | H20     | 2008 | H22     | 2010      | H27         | 2015 | 5                | 7    |
| H9             | 1997 | H21     | 2009 | H22-23  | 2010-2011 | H27         | 2015 | 4-5              | 6    |
| H10            | 1998 | H22     | 2010 | H23-24  | 2011-2012 | H27         | 2015 | 3-4              | 5    |
| H11            | 1999 | H23     | 2011 | H24-25  | 2012-2013 | H27         | 2015 | 2-3              | 4    |
| H12            | 2000 | H24     | 2012 | H25     | 2013      | H27         | 2015 | 2                | 3    |

study period は単純に接種群：調査年－ワクチン接種年、非接種群：調査年－12歳到達年度により計算（調査時年齢を調査年－誕生年度として計算すると H6-H12 年生まれは 21－15 歳に対応する）

かどうかが懸念される。たとえば平成6年度生まれの者は、接種群であれば4年前までの症状の思い出しだけが採用されるのに対し、非接種群では9年前の症状の思い出しが採用されるとはいかにも不公平である。

八重・椿はこの比較可能性の問題を回避するために、八重・椿論文<sup>2)</sup>中のTable 3ではstudy periodを共変量とするロジスティック回帰、同Table 4では同じくstudy periodを共変量とし交互作用を含めたロジスティック回帰の結果を提示している。Table 3及びTable 4から年齢ではなくstudy periodを共変量として用いた場合も多くの症状で交互作用が見られる。バイアスは年齢調整やstudy period調整で消えるものではないということである。結果として接種群の高年齢層は非接種群の低年齢層と比較されることになり、その意味では比較可能性が失われるが、名古屋スタディ・データの場合は、フレイルティ・バイアスの大きい非接種群の高年齢層が直接の比較対象から除外されることになるため、その点では結果的にフレイルティ・バイアスを幾分回避する操作となっている。これは八重・椿論文<sup>2)</sup>中のTable 6における比較が直接に対応すると思われる。

鈴木が2番目のレター<sup>5)</sup>で、シミュレーションにより非接種群データを2群に分け一方は接種後からstudy periodを測ることにすると接種群が低年齢層に偏ることを示しているが、このバイアス作用が、本データではそもそも鈴木・細野論文<sup>1)</sup>における解析の負のバイアス（補足B参照）を正の方向に引き戻す作用をしており、その結果として元々のバイアスが緩和されていると考えられる。ただ八重・椿論文<sup>2)</sup>中のTable 2及びTable 3では実際に存在する交互作用を無視した解析を実施しているので妥当ではなく、同Table 4においても交互作用の存在下で主効果として提示されるオッズ比がなにを示しているのかが明確にされていない。そもそも交互作用の存在下では共変量の値によって接種の効果が変化するので、交互作用の値がごく小さい場合を除いて、ひとつの主効果を提示すること自体が不適切であるが、鈴木の指摘にあるように、八重・椿論文<sup>2)</sup>中のTable 4に示された一部の症状のオッズ比の値は突出していて、違和感を覚える。鈴木と同様に我々はこの値がstudy periodの値が0のときの主効果推定値に対応するオッズ比の値ではないかと推測している（統計ソフトのデフォルトあるいはオプションによりそのような値が主効果パラメータの推定値として出力される）。そうだとするならば、実際に症例が存在しない領域での推定値であり、この突出した値のオッズ比としての提示はミスリーディングである。

八重・椿は一つの解析結果だけではなく種々のアプローチの結果を総合して判断しようというアプローチをとっており、また彼らの論文の結論および要約でTable 4の結果をことさら強調することはないので、この結果だけが独り歩きすることはないだろうが、著者らはこの点を明確にするべきである。

いずれにしても我々は接種有無×年齢交互作用の主たる原因をフレイルティ・バイアスに求め、その観点からフレイルティ・バイアスが少ないと期待される年齢層の比較により評価を行ったが、八重・椿はstudy periodという全く別の観点から同じ問題にアプローチしている。これら種々の観点からのアプローチにより、バイアスに晒されることが不可避である疫学データからより真実に近いシグナルが浮かび上がってくることを期待する。我々の論文で記載されているように、鈴木・細野、八重・椿、設楽・森川で共通の結果を得ているのは年齢で層別したサブグループ解析の結果であり、その点では我々の結果をサポートしている。これは既に2018年の学会報告において我々が結論付けたことである。

#### 補足文献

- 1) Suzuki S, Hosono A. 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. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.05.001>.



org/10.1016/j.pvr.2018.02.002

- 2) Yaju Y, Tsubaki H. Safety concerns with human papilloma virus immunization in Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 433-49. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12252>
- 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 500-2. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12258>
- 4) Yaju Y, Tsubaki H. 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; 16: 503-6. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12275>
- 5) Suzuki S. 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019; e12309. Available from: <https://doi.org/10.1111/jjns.12309>
- 6) 鈴木貞夫. HPVワクチンと名古屋スタディ／上；2020 Mar 14 [cited 2021 Oct 5]. Available from : <https://webronza.asahi.com/national/articles/2020012100004.html>
- 7) 鈴木貞夫. HPVワクチンと名古屋スタディ／下；2020 Mar 15 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://webronza.asahi.com/national/articles/2020012100012.html>
- 8) 鈴木貞夫. 名古屋スタディの概要と研究をめぐる状況・展望. 小児科. 2021 ; 62 (6) : 562-7.

\*                      \*                      \*