

2018年6月11日

## 「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」に関する鈴木貞夫論文についての見解

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AMビル 4階

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

### 1 「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」と鈴木論文

名古屋市が2015年に実施した「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」（以下、「本調査」という。※1）の解析結果であるとして、名古屋市立大学鈴木貞夫教授による論文「No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study（HPVワクチンと日本の若年女性で報告されているワクチン接種後症状との間に関連性は無い：名古屋研究の結果）」がPapillomavirus Research 誌に掲載された（以下、「鈴木論文」という。※2）。

本調査について、当会議は、2015年12月14日に名古屋市が発表した「解析結果（速報）」（以下、「速報」という）を受けて、「『名古屋市子宮頸がん予防接種調査 解析結果（速報）』に関する意見書」を、同年12月16日に名古屋市長に対して提出し、その問題点を指摘した（以下、「15年意見書」という。※3）。速報に対しては、当会議以外からも批判がなされ、後日名古屋市はこれを撤回した（※4）。

鈴木論文は、速報の解析を担当した鈴木教授が、あらためて学術誌に投稿した論文であり、結論において、「ワクチンと報告されている症状あるいは副反応との間に因果関係はないことが示唆された」としている。しかし、鈴木論文は、依然として重大な問題を有しており、上記の結論は誤りであると考えられる。

### 2 本調査の限界－因果関係を推論するには適さない

本調査は、国内で報告されているHPVワクチンの副反応について、非接種者も含めた大規模調査を初めて行った点では大きな意義がある。しかし、15年意見書においても述べたとおり、本調査は、そのデザインに起因する、以下のような様々な限界を有している。

- ① 本調査は、回答するかどうか回答者の意思等に左右されるアンケート形式の標本調査であるため、母集団（全調査対象者）に対して標本（回答者）に偏りが

生じる可能性がある。

- ② 症状なしの人よりも症状ありの人の方が回答に積極的になりやすいと考えられ、かつその傾向は非接種群により顕著に現れる（接種もしておらず症状もない人の回答への関心は特に低い）ことが予想されるため、結果として非接種群での症状発生率のほうがより高く見積もられる可能性がある。
- ③ 回答者が、「本人が記入」（27.1%）、「本人が保護者と相談しながら記入」（29.5%）、「保護者が記入」（43.4%）とまちまちであることが回答にばらつきを生じさせる可能性がある。
- ④ 症状の有無の判定に医師が関与しておらず、同様の状態でも人により回答にばらつきが生じる可能性がある。
- ⑤ 高年齢層になるほど長期間にわたる症状について記憶に基づく回答が求められることになり、対象者年齢によって回答内容の正確さにばらつきが生じていると考えられる。
- ⑥ もともと健康状態が悪い人ほど接種を回避すると考えられるため、母集団自体に、非接種群の方が健康状態の悪い人が多いという偏りの存在が考えられる。その結果として、接種群と非接種群の比較は、単に接種あり・なしの状態の比較ではなく、健康状態が異なる2集団の症状発生率の比較をしていることになっている可能性がある。
- ⑦ 予防接種における稀な副反応の発生頻度は非常に低く、統計学的有意差は検出されにくい。

本調査については、以上のような限界に十分な配慮を行いつつ、さらなる調査の手がかりを得るための探索的解析を行うことの有用性を否定するものではない。しかし、鈴木論文には、これらの限界に対する十分な配慮を欠いた解析手法を適用して接種群と非接種群の統計学的有意性の検定を行い、その検定結果をもって因果関係に関する推論を行っている部分があり、きわめて不適切である。

### 3 年齢調整の根拠が示されていない

速報では、年齢調整前のデータでは「症状あり」が接種群に有意に多い症状が4症状あったものが、年齢調整後には一つもなくなり、逆に24症状中15症状で、「症状あり」が接種群に有意に少ないという結果が示されていた。このことに関連し、15年意見書では、速報の重大な問題点として年齢調整の誤りを指摘した。

鈴木論文においても年齢調整が行われているが、鈴木論文は、「年齢がHPVワクチン接種と報告された症状との関係性に交絡していた。このため、全ての分析で年齢調整を行うことを決定した」と述べるのみで、年齢調整の根拠を具体的に示していない。

しかし、年齢調整をはじめとする統計解析手法を用いる場合、もし不適切な手法を当てはめた場合には間違った結果を導くことになるため、その解析手法を用いることがデータにとって適切であるという、データの状態の確認が必須である。にもかかわらず、鈴木論文ではデータの状態の確認をどのように行ったのかを何も示さないまま、年齢調整という解析手法を用いた結果を提示し、ワクチン接種により有害な症状は増

加しないという結論を導いている。これでは、結果が正しいかどうかは不明というほかない。

#### 4 接種群の方が有意に発症率が低いという不合理な結果—論文の根本的欠陥

##### (1) 鈴木論文の根本的欠陥

鈴木論文の年齢調整後の解析結果では、24症状中14症状で、接種群の方が非接種群よりも有意に発症率が低いという結果が生じている。

しかし仮に、解析対象である接種群と非接種群の回答者のもとの健康状態が同様であり、かつ年齢調整がデータにとって適切であったとすれば、このような結果が生じることはあり得ない。接種群の方が有意に発症率が低いという不合理な結果は、年齢調整をすることが不適切であったために生じた可能性がある。

また仮に、もともと接種群と非接種群の健康状態が同様ではなく、非接種群の方が健康状態が悪い集団だった場合（本調査の限界②⑥などからすれば、このような可能性は十分あり得る）には、そのようなもとの健康状態が異なる2群を単純に比較すること自体が問題となるのであり、年齢調整で解決できる問題ではない。

さらに、鈴木論文における接種群の方が有意に発症率が低いという不合理な結果は、もともと非接種群の方が健康状態が悪い集団であり、そこに不適切な年齢調整を行ったことによってより顕著に偏りが表れた可能性も否定できない。

したがって、いずれにしても、鈴木論文は、不適切な比較を行っているといわざるを得ない。これは、比較観察研究においては根本的な欠陥であり、このような比較結果からは、何ら科学的な結論を導くことはできない。

##### (2) 『多重症状』比較も無意味

なお、鈴木論文は、一人で複数の症状を「あり」としている者についての比較も行い、「HPVワクチン接種と多重症状との間に関連性がないことが示唆された」としている。これは、個々の症状を単純に比較するだけでは、一人の患者に複数の症状が重層的に現れることを特質とするHPVワクチン接種後症状を比較したことにならない、とした15年意見書の批判を意識したものと推察される。

しかし、鈴木論文のいう「多重症状」の比較においても、1種類の症状発現のオッズ比0.83（95%信頼区間：0.78-0.88）、2種類以上0.81（同0.76-0.87）、3種類以上0.80（同0.75-0.86）、4種類以上0.79（同0.73-0.86）、5種類以上0.77（同0.70-0.84）、10種類以上0.76（同0.63-0.93）と、ここでも接種群の方が有意に低いという不合理な結果が生じている。ここで示された複数症状を発現した者の比較結果も、不適切な年齢調整解析または2群におけるもとの健康状態の違いにより得られた結果の可能性があり、正しい結果とは考えられない。

なお、本調査においては、数年間に渡る長期間についての各症状の有無を尋ねているため、たとえ複数の症状を「あり」と回答されている場合でも、それが近接した時期に重層的に現れているとは限らない。したがって、これをもっては「多重症状」とは言えないことも付言しておく。

## 5 恣意的な考察

鈴木論文は、「結果」や「考察」において、『HPVワクチンと報告されている症状との因果関係はない』という結論に導くための恣意的な記載や解釈が目立つ。

(1) たとえば、速報では、年齢調整後の結果として、24項目の症状のうち15項目で接種者において有意に症状がある人が少なかったことを明記していたが（「名古屋市子宮頸がん予防接種調査 解析結果（速報）まとめ」表4）、鈴木論文では、「結果」において「24項目の報告された症状のうち、HPVワクチンの投与後のオッズ比の上昇と有意に関連していたものは全くなかった」と述べるのみで、14項目で接種者の発症率が有意に低かった事実を提示せず、この不合理な結果の原因に関する考察も行っていない。

(2) また、鈴木論文では、初回接種以前に発症した例を除外したうえで、症状ありの場合の病院受診の有無を比較した結果も提示している。これは、速報に対して見られた、症状の発症時期や症状の重症度を考慮に入れていないとする批判を意識したものである。そして、その結果は、13項目について接種者の方が有意に病院受診率が高いというものであった。ところが、鈴木論文は、その理由として、A) HPVワクチンの投与を受けた者では、医師の診断／治療を要するような、相対的により重度の症状があった、B) ワクチン接種を受けた者ではHPVワクチンと症状との間の因果関係についてより心配していたためより頻繁に医師を訪れていた、C) HPVワクチン接種の印象が強かったために、接種前からあった症状も接種後に起こったと勘違いしてしまった、の3つが考えられ、A) よりむしろB)、C) が原因になっていることが示唆される、としている。

しかし、これは全く根拠を欠く推測（あるいは「願望」）というほかない。調査票では、各症状について、症状のあり／なしを答えた上で、その症状について、病院を受診したかどうかを、はい／いいえで答える形式になっていることからすると、病院受診の有無は症状の重さの指標の一つとしての回答項目と捉えるべきであり、鈴木論文のような解釈をするのであれば、そもそも受診歴を質問した意味はなくなってしまう。

このように、鈴木論文は、「HPVワクチンと症状に因果関係はないであろう」との予断に基づいて、その結論を導くためのきわめて恣意的な考察を行っている。

(3) このような恣意的な考察の末に、鈴木論文は、「HPVワクチンは報告されている24種の症状の発現と、有意な関連性はないことが明らかとなり、このことによりワクチンと報告されている症状あるいは副作用との間に因果関係はないことが示唆された」との結論を導いている。

本稿において述べてきた本調査の限界や鈴木論文の根本的欠陥からすれば、このような結論を導くことができないことは言うまでもないが、そもそも、鈴木教授自身、速報においては、「結論」として「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」として因果関係には結びつけず、むしろ「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」としていた。これは、本調査には限界があり、因果関係について判断することはできないことを自覚しているが故の結論と思われる。それが、鈴木論文においてはなぜ「因果関係はないことが示唆された」という踏み込んだ結論がとられたのか、その理由も不明である。

## 6 掲載誌の利益相反

鈴木論文が掲載された『Papillomavirus Research』誌は、2015年に創刊されたばかりの新しいオンラインジャーナルである。

同誌の初代編集長である Xavier Bosch は、HPVワクチン・サーバリックスを製造販売するグラクソ・スミスクラインが組織した PATRICIA study のメンバーの1人として関連論文10件のいずれにも著者として名を連ねているほか（※5）、MSDが製造販売するガーダシル、ガーダシル9の臨床試験論文でも共著者となっている（※6、7）。

また Bosch は、2016年の論文によると、グラクソ・スミスクライン、メルク、サノフィパスツールMSDから諮問委員会の報酬、講演料、旅費を受領し、グラクソ・スミスクライン、メルクから研究を特定しておらず用途制限のない研究助成金を受領しているとされている（※8）。そして、現在は、MSDがプラチナスポンサーとなっている EUROGIN 2018 のプログラム委員会委員を務めている（※9）。このように、掲載誌の編集長には、HPVワクチンメーカーとの間に強い利益相反がある。

また同誌の他の編集者、編集委員会のメンバーの中にも、サーバリックスとガーダシルの臨床試験論文を執筆した人物が、自治医科大学教授の今野良ら複数（Jack Cuzick, Anna Giuliano, Joakim Dillner, Matti Lehtinen）いる。

そして、同誌の創刊号冒頭の Editorial では、Bosch 編集長自身が、HPVワクチンの重要性に言及している（※10）。

こうした背景から、同誌の編集方針には、HPVワクチン推進の意図があると推察できる。

本見解で指摘した本調査の限界や解析の根本的欠陥の存在にも拘わらず、鈴木論文が Papillomavirus Research 誌掲載に至った背景には、編集者の強い利益相反が影響したことが推測されるのであり、その結果、適切な査読がなされず掲載に至った可能性があると考えられる。

以上

- ※1 <http://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000088972.html>
- ※2 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300708>
- ※3 <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=906>
- ※4 2016年6月27日中日新聞朝刊、2016年6月27日朝日新聞朝刊など
- ※5 HPV PATRICIA Study Group による臨床試験（PubMed 検索結果一覧）  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=HPV%20PATRICIA%20study%20group%5BCorporate%20Author%5D>
- ※6 <https://academic.oup.com/jid/article/199/7/926/853088> 左記論文中の利

益相反の記載より

- ※7 <http://pediatrics.aappublications.org/content/138/2/e20154387> 左記論  
文中の利益相反の記載より
- ※8 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X16300997>
- ※9 <https://www.eurogin.com/2018/341-program-committee.html>
- ※10 編集長 Xavier Bosch による Editorial  
[https://ac.els-cdn.com/S2405852115000087/1-s2.0-S2405852115000087-main.pdf?\\_tid=5d097b35-3987-482c-8035-10edf86b0e24&acdnat=1528676687\\_6ba1255434d684615bab1569e65c2a4c](https://ac.els-cdn.com/S2405852115000087/1-s2.0-S2405852115000087-main.pdf?_tid=5d097b35-3987-482c-8035-10edf86b0e24&acdnat=1528676687_6ba1255434d684615bab1569e65c2a4c)