

## 論 壇

ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの接種後症状についての  
大規模疫学調査（名古屋スタディ）と健康者接種バイアススズキ サダオ  
鈴木 貞夫\*

**目的** ランダム割付を行わない解析によるワクチン効果の評価の歪みの原因として認識されている健康者接種バイアスの存在について、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの接種後症状についての大規模疫学調査である名古屋スタディの接種後症状の実データを用いて検討することを目的とした。

**方法** HPV ワクチンの重点接種期間が2年あった1997年度、1998年度、1999年度生まれの3学年について、14歳時に初回接種を受けた者は3,246人、非接種者は3,961人であった。この合計7,207人のワクチン接種をしていない13歳時の症状発生割合を生まれ年度ごとに比較して、健康者接種バイアスの存在を検討する。

**結果** 発生割合が非接種者で有意に高かったのは、1997年度生まれ、2010年発生の「ひどく頭が痛い」、1998年度生まれ、2011年発生の「過呼吸」、1999年度生まれ、2012年発生の「身体がだるい」と「視力が急に低下した」の4項目のみであり、健康者接種バイアスはほとんど観察されなかった。

**結論** 健康者接種バイアスによる HPV ワクチン接種のオッズ比の過小評価は、あっても非常に限定的で、名古屋スタディでは、本来高いはずのオッズ比が健康者接種バイアスにマスクされているという主張は当たらない。

**Key words** : 健康者接種バイアス, HPV ワクチン, 名古屋スタディ, 接種後症状

日本公衆衛生雑誌 2024; 71(11) : 667-672. doi:10.11236/jph.24-053

## I 緒 言

名古屋スタディは、2015年に名古屋市が名古屋市立大学に委託した、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの接種後症状についての大規模疫学調査で、2018年に論文として出版されたものである<sup>1)</sup>。この研究は、1994年度から2000年度までに生まれた7学年の名古屋市在住女性、約7万人全員に対して行われた無記名郵送調査票による疫学調査で、29,846人が解析対象となっている（回収率43.3%）。主解析として、24症状の年齢調整オッズ比を算出しているが、ワクチン接種が有意なリスク上昇を示す症状はなかった。サブグループ解析では、接種暦年が遅いほどオッズ比は高くなる傾向が

認められ、有意に高いものもあったが、散発的なものにとどまり、同じ症状が年をまたいで有意になることはなかった。しかし、接種開始当初の高接種率が、非接種者は健康状態が悪いという「健康者接種バイアス（healthy vaccinee bias）」に強く関連し、接種後症状のリスクがマスクされているという指摘が、名古屋スタディ以降に出版された論説<sup>2)</sup>やその後の論文<sup>3,4)</sup>、HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護団の見解<sup>5)</sup>などでなされている。

健康者接種バイアスは、healthy user bias, frailty bias, 病者除外バイアス、などとも呼ばれており、ランダム割付を行わない解析によるワクチン効果の評価の歪みの原因として認識されている。これは、インフルエンザ<sup>6)</sup>や新型コロナワクチン<sup>7)</sup>の効果に対する実データ解析での高評価は、ワクチンの効果に、接種者が非接種者より生存に対する条件がよいという背景が上乘せされており、ワクチン効果の過大評価につながった可能性があるとする考え方であるが、これを副反応に応用したものである。接種開

\* 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野  
責任著者連絡先：〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1  
名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野  
鈴木貞夫  
E-mail: ssuzuki@med.nagoya-cu.ac.jp

始当初のオッズ比が低いことが、このバイアスの存在を前提として議論されているが、公開データでのバイアスの存在の立証はなされていない。今回、名古屋スタディの実データを使用して、健康者接種バイアスの存在について検討した。

## II 研究方法

### 1. 調査対象と比較方法

名古屋スタディの接種状況（接種者は接種暦年）と生まれ年度のクロス集計を表1に示す。下線部に接種者の大きな集積が見られるが、これは、接種が勧奨された時期の重点接種対象年齢（13、14歳）の接種者を示している。1997年度、1998年度、1999年度生まれの3学年は、重点接種期間が2年あり、13、14歳時のいずれかで初回接種の機会があった。このうち、14歳時に初回接種をしたもの（以下、14歳時接種者）は、13歳時には未接種である。したがって、14歳時接種者と非接種者の13歳の症状発生時には、両者とも接種をしていないため、HPVワクチン以外の背景による症状発生割合を群間で比較することができる。例えば、1997年度生まれについては、表1太字部分の14歳時接種者1,500人と非接種者663人について、13歳時（2010年）の症状発生を比べることで、ワクチンによらない健康状態の群間差をみることができる。非接種者で未接種者より多くの症状が観察されれば、健康者接種バイアスが認められたことになる。なお、調査した24症状中の「杖や車いすが必要になった」は、該当1年間に発生がなかったため、解析から外した。

### 2. 統計解析

14歳時接種者と非接種者について、重点接種期間の13歳時（14歳時接種者は未接種）にあたる1年間

の症状の発生割合を2010年、2011年、2012年のそれぞれで算出した。比較群は同年齢であるため、年齢調整は行わず、単変量の比較を実施した。発生割合の差は、非接種者の割合から14歳時接種者の割合を引いて求めた。この差が大きいほど非接種者での症状発生のリスクが高く、健康者接種バイアスの存在を示唆する。解析は、SAS version 9.4を用い、発生割合の差とWald法による95%信頼区間を求めた。

## III 研究結果

表2に生まれ年度ごとの14歳時接種者と非接種者の、13歳時の1年間（2010年、2011年、2012年）の症状の発生数、発生割合とその差を示す。95%信頼区間が0をまたがない、発生割合に有意差のある症状は太字で示した。発生割合が非接種者で有意に高かったのは、1997年度生まれ、2010年発生の「ひどく頭が痛い」、1998年度生まれ、2011年発生の「過呼吸」、1999年度生まれ、2012年発生の「身体がだるい」と「視力が急に低下した」の4項目のみで、同じ症状の重複はなかった。接種率が高かった早い暦年ほど、多くの症状で非接種者が高い発生割合を示す傾向も観察されなかった。有意な結果が出た4つの症状のうち、3年間すべてで差が正の値であったのは「身体がだるい」のみで、残りの3症状は、いずれかの年齢層で負の値を示しており、方向が一致しなかった。

## IV 考察

これまでにHPVワクチン関係でなされてきた健康者接種バイアスの議論は、接種率の低い時期のオッズ比の低さの理由として考察されてきたが<sup>2-5)</sup>、実データから健康者接種バイアスの存在について立証されたことはなかった。この解析は、名

表1 名古屋スタディ対象者の接種状況（接種者は接種暦年）と生まれ年度のクロス集計

接種状況		生まれ年度							合計
		1994年度	1995年度	1996年度	1997年度	1998年度	1999年度	2000年度	
初回接種	2009年	98	48	80	27	9	2	0	264
	2010年	265	199	<u>2,057</u>	<u>1,239</u>	40	4	1	3,805
	2011年	<u>2,344</u>	<u>2,629</u>	835	<u>1,500</u>	<u>1,300</u>	39	5	8,652
	2012年	93	180	173	400	<u>1,251</u>	<u>1,354</u>	40	3,491
	2013年	20	29	23	86	216	<u>495</u>	<u>507</u>	1,376
	2014年以降	10	5	4	4	20	34	36	113
	接種暦年不明	735	659	553	510	322	195	73	3,047
非接種		496	428	452	<b>663</b>	<b>1,260</b>	<b>2,038</b>	3,761	9,098
合計		4,061	4,177	4,147	4,429	4,418	4,161	4,423	29,846

下線は重点接種期間の対象年齢の接種者を示す。太字は重点接種期間の14歳時接種者と、比較対象の同年度生まれの非接種者を示す。

同じ生まれ年度の太字の2群の、13歳非接種状態における症状の出現を比較し、健康者接種バイアスを評価する。

表2 生まれ年度ごとの14歳時接種者と非接種者の13歳時の1年間(2010年, 2011年, 2012年)の症状の発症数, 割合と発症割合の差

生まれ年度, 症状発症年	1997年度生まれ, 2010年発症				1998年度生まれ, 2011年発症				1999年度生まれ, 2012年発症			
	14歳時接種者		非接種者		14歳時接種者		非接種者		14歳時接種者		非接種者	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
月経不順	43	2.87%	22	3.32%	43	3.44%	60	4.76%	27	5.45%	85	4.17%
月経量の異常	13	0.87%	3	0.45%	10	0.80%	17	1.35%	5	1.01%	13	0.64%
関節やからだがか痛む	5	0.33%	4	0.60%	7	0.56%	7	0.56%	3	0.61%	18	0.88%
ひどく頭が痛い	15	1.00%	15	2.26%	16	1.28%	17	1.35%	10	2.02%	22	1.08%
身体がだるい	13	0.87%	8	1.21%	10	0.80%	16	1.27%	3	0.61%	32	1.57%
すぐ疲れる	11	0.73%	4	0.60%	6	0.48%	11	0.87%	6	1.21%	29	1.42%
集中できない	7	0.47%	8	1.21%	6	0.48%	12	0.95%	4	0.81%	16	0.79%
視野の異常	2	0.13%			1	0.08%	0	0.00%	1	0.20%	6	0.29%
光を異常にまぶしく感じる	7	0.47%	1	0.15%	5	0.40%	9	0.71%	3	0.61%	6	0.29%
視力が急に低下した	15	1.00%	5	0.75%	11	0.88%	13	1.03%	1	0.20%	29	1.42%
めまいがする	11	0.73%	10	1.51%	14	1.12%	18	1.43%	5	1.01%	31	1.52%
足が冷たい	22	1.47%	16	2.41%	18	1.44%	23	1.83%	10	2.02%	36	1.77%
なかなか眠れない	7	0.47%	1	0.15%	5	0.40%	7	0.56%	3	0.61%	14	0.69%
異常に長く寝てしまう	16	1.07%	8	1.21%	17	1.36%	10	0.79%	6	1.21%	40	1.96%
皮膚が荒れてきた	10	0.67%	8	1.21%	15	1.20%	20	1.59%	7	1.41%	40	1.96%
過呼吸	2	0.13%	3	0.45%			7	0.56%	4	0.81%	7	0.34%
物覚えが悪くなった	1	0.07%	2	0.30%					1	0.20%	2	0.10%
簡単な計算ができなくなった	1	0.07%					1	0.08%				
簡単な漢字が思い出せなくなった							1	0.08%				
身体が自分の意思に反して動く			1	0.15%			1	0.08%			1	0.05%
普通に歩けなくなった											1	0.05%
杖や車いすが必要になった												
突然力が抜ける	1	0.07%			2	0.16%	2	0.16%			2	0.10%
手や足に力が入らない	1	0.07%			1	0.08%					1	0.05%

太字は発症割合の差が有意に非接種者で高いことを示す。

古屋スタディの実データを用いて健康者接種バイアスの存在を検討することを目的として行われた。比較可能であった3年分64症状のうち、有意に高いものが4症状あったが、いずれの症状も単発で、年をまたいで同じ症状の出現は観察されなかった。名古屋スタディで観察された、接種開始直後をはじめとした低いオッズ比を健康者接種バイアスに帰すのであれば、低いオッズ比を観察した症状で、明らかな健康者接種バイアスを示す必要がある。すなわち、多くの症状で、発生割合の差が大きく、有意であることが求められる。しかし、この比較では、13歳時に接種を行わなかった14歳時接種者と非接種者として、ほとんどの症状において、発生割合の差は観察されなかった。この結果より「名古屋スタディのデータに健康者接種バイアスがある」という指摘は当たらず、名古屋スタディにおけるワクチンのオッズ比の健康者接種バイアスによるリスクのマスクは、あったとしても非常に限定的なものであることが示された。

もともと、健康者接種バイアスは、高齢者のワクチンの効果について使用されてきた概念である<sup>6,7)</sup>。高齢者の健康状態は幅が広く、終末期にある高齢者がワクチン接種をしないことは十分にあり得る。したがって、健康者接種バイアスの影響はあると考えられる。一方で、若年女性は高齢者とは異なり、中学生時に健康状態に大きな差があるとは考えにくく、また、今回の実データによる解析でも、著しい差があるという仮説は支持されなかった。

この比較解析は、デザイン上いくつかの限界がある。ひとつは、初年の接種者の背景が比較対象に入っていないことである。しかし、健康者接種バイアスは、接種しない対象の健康状態についてのものであり、13歳時接種者と14歳時接種者の健康状態が大きく異なることは考えにくい。もうひとつは、比較可能期間が1年に限定されるため、接種後に時間が経過してから出現する症状を観察することはできないという限界がある。しかし、その時点で未発生の、発生まで時間がかかる症状を理由に接種を見合わせることも考えにくいという点、「病者除外」は、基本的にはその時点での体調不調をさすものである。健康者接種バイアスの影響が甚大なものであれば、発生が一定数ある症状については、1年間の観察である程度の傾向はつかめると思われるが、そのような傾向は観察されなかった。一方で、発生割合の低い症状では、人数が少なく、「物覚えが悪くなった」、「簡単な計算ができなくなった」、「簡単な漢字が思い出せなくなった」、「身体が自分の意思に反して動く」、「普通に歩けなくなった」、「突然力が

抜ける」、「手や足に力が入らない」の7症状については、ゼロセルが認められ、症例数が不足している。

HPV ワクチンの副反応について、存在することが前提として議論されていた健康者接種バイアスは、実データからは観察されず、「名古屋スタディでは、本来高いはずのオッズ比が健康者接種バイアスにマスクされている」という主張は当たらないことが示された。

## V 結 語

本研究では、2年間の重点接種が行われた3学年の対象者の、14歳時接種者と未接種者の、接種していない13歳時の症状の発生割合を比較することで、2群のワクチンによらない背景に違いがあるかについて検討した。発生割合が非接種者で有意に高かったのは、比較可能であった3年分64症状のうち4項目のみで、健康者接種バイアスはほとんど認められなかった。このバイアスによる HPV ワクチン接種のオッズ比の過小評価は、あっても非常に限定的で、名古屋スタディでは、本来高いはずのオッズ比が健康者接種バイアスにマスクされているという主張は当たらない。

本研究に関して開示すべき利益相反 (COI) 状態はありません。

( 受付 2024. 4.24 )  
( 採用 2024. 5.30 )  
( J-STAGE 早期公開 2024. 9.13 )

## 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 Res* 2018; 5: 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002> (2024年5月9日アクセス可能).
- 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 2016; 16: 62–63. [https://npojip.org/chk\\_tip/No65-file05.pdf](https://npojip.org/chk_tip/No65-file05.pdf) (2024年5月9日アクセス可能).
- 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. *Jpn J Nurs Sci* 2019; 16: 433–449. <https://doi.org/10.1111/jjns.12252> (2024年5月9日アクセス可能).
- 4) 設楽 敏, 森川敏彦. 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— . *臨床評価* 2022; 49: 443–481. <http://cont.o.o07>.

- jp/49\_3/p443-81.pdf (2024年5月9日アクセス可能).
- 5) HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護団. 名古屋市調査に関する見解. 2021年1月22日. <https://www.hpv-yakugai.net/2021/01/22/nagoya-study/> (2024年5月9日アクセス可能).
- 6) Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Frequency and impact of confounding by indication and healthy vaccinee bias in observational studies assessing influenza vaccine effectiveness: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26474974/> (2024年5月9日アクセス可能).
- 7) Høeg TB, Duriseti R, Prasad V. Potential “healthy vaccinee bias” in a study of BNT162b2 vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2023; 389: 284–286. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2306683> (2024年5月9日アクセス可能).
-

## A large epidemiological study on human papillomavirus vaccine post-vaccination symptoms and healthy vaccinee bias

Sadao SUZUKI\*

**Key words** : healthy vaccine bias, human papillomavirus vaccine, Nagoya Study, post-vaccination symptoms

**Objective** This study aimed to examine the existence of healthy vaccinee bias, a source of distortion in the evaluation of vaccine efficacy, through analysis without random assignment using real data on post-vaccination symptoms from the Nagoya Study, a large epidemiological study of human papillomavirus (HPV) vaccine post-vaccination symptoms.

**Methods** For three school years of individuals born in 1997, 1998, and 1999, as the HPV vaccine had a 2-year target period, 3,246 were first vaccinated at age 14 years and 3,961 were unvaccinated. The proportion of symptom onset in these 7,207 individuals during the unvaccinated period at age 13 years was compared by birth year to examine the presence of a healthy vaccinee bias.

**Results** Only four symptoms were significantly higher among unvaccinated participants, such as the proportion of “severe headache,” which occurred in 2010 among those born in 1997, “hyperventilation,” which occurred in 2011 among those born in 1998, “fatigue” and “sudden vision loss,” which occurred in 2012 among those born in 1999. Healthy vaccinee biases are rarely observed.

**Conclusion** Underestimation of the odds ratio of HPV vaccination due to healthy vaccinee bias is limited, and the claim that the supposedly high odds ratio in the Nagoya Study was masked by a healthy vaccinee bias is invalid.

---

\* Department of Public Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences