

「名古屋市HPVワクチン接種後調査データを用いた2つの解析論文の比較」の問題点

鈴木 貞夫

名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野

Problems of “Comparison between two papers analyzing data from the Nagoya City Cervical Cancer Immunization Program Survey Results”

Sadao Suzuki

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

Abstract

In an editorial published in the journal in 2022, Dr. Yaju argued for the validity of their conclusions by comparing a paper published by Suzuki and Hosono (*Papillomavirus Research*, 2018) with a paper wherein Drs. Yaju and Tsubaki reanalyzed the same data and published it in *the Japan Journal of Nursing Science (JJNS)* in 2019. However, this argument is not valid for the following reasons: 1) the authors stated that they consider the academic response to Suzuki’s criticism to be completed with the publication of the letters of authors at *JJNS*, but are dishonest in correcting the course by adding new information in this editorial outside of *JJNS*, 2) the new information includes the same issue of the meaning of the main effect of analysis including an interaction term, which is the focus of the original problem, and 3) the new information clarifies once again the problems with Drs. Yaju and Tsubaki’s paper in *JJNS*. Only results derived through a methodologically valid process are necessary for academic discussion, and what is needed for results obtained through a series of obvious fallacies is not a discussion but a judgment of inappropriateness by the learned. Based on the above, we criticize the editorial by Dr. Yaju.

Key words

cervical cancer, human papillomavirus (HPV) vaccine, analytical epidemiology, age-adjustment, interaction

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2022 ; 50(1) : 77-85.

1. はじめに

本誌49巻3号に掲載された論説「名古屋市HPVワクチン接種後調査データを用いた2つの解析論文の比較」¹⁾(以下、八重論説)は、2018年に*Papillomavirus Research*誌に掲載された論文²⁾(以下、鈴木・細野論文)と同じ公開データを使用して、日本看護科学学会の英文誌*Japan Journal of Nursing Science (JJNS)*から出版された論文³⁾(以下、八重・椿論文)を比較したものである。データ解析や研究結果をめぐって何らかの対立や不一致があるときの解決の方策として、それらがどのレベルで発生しているかを考慮することは極めて重要だ。つまり、それが考え方や価値観の違いに起因し、どちらが正しいという判断がつけにくいものと、一方に明らかな誤謬があるものとは、解決のための方法も心構えも異なる。八重論説の前に、鈴木が複数回にわたり、八重・椿論文についてのレター^{4, 5)}を*JJNS*に提出し、論文撤回を求めたのは後者の理由による。彼らが提示した数値(オッズ比)が、誤った考えと解析、提示法で出されたもので、読者を誤った方向へ誘導していると考えたからだ。

鈴木・細野論文と八重・椿論文の違いは、前者の年齢調整オッズ比(Table 3, main outcome)と後者の「study period」との交互作用を考慮した主効果のオッズ比(Table 4, モデル3)に集約されている。その中でも症状18の「簡単な計算ができなくなった」について、鈴木・細野論文では0.70(95%信頼区間:0.52-0.94)、八重・椿論文では4.37(95%信頼区間:1.63-11.61)と全く異なる値が提示されている。鈴木は、八重・椿論文でこのような高いオッズ比が算出された理由として、①交絡因子である年齢で調整を行わなかったこと、②バイアス含みの変数「study period」を作り、それで調整したこと、③交互作用項を含む解析の主効果を一般化して提示したこと、の3点(施行の順)と考えており、その主張を繰り返し行ってきた。今回臨床評価誌に八重氏の論説が掲載された

ので、その反論としてこの論説を記す。

*JJNS*の八重・椿論文では、複数のモデルを提示しているが、どれが彼らの最終モデルであるかは明記されておらず、概要にも具体的な数値は提示されていない。しかし、彼らが交互作用のない解析についての批判を繰り返していること、八重論説も「study period」との交互作用を中心に記述がされていることから、モデル3(Table 4)が彼らの最終モデルと解釈した。万一、そうでない場合でも、妥当でないものを論文に記載することは不当である。

八重論説の問題点を箇条書きにする。

- 「著者レター公表をもって鈴木氏による批判に対する学術的回答は完了していると考えている」のに、この論説で、未報の新しい情報を付け加えて軌道修正している不誠実な姿勢。これは、*JJNS*の鈴木レターに対する回答として出すべきものであり、臨床評価誌から出版しても、*Papillomavirus Research*誌とも、*JJNS*とも議論が繋がらない。
- 新しく出された情報に、問題の焦点となっている「交互作用項を含む解析の主効果の意味」の問題が含まれていること。資料として新たに出された情報に同じ問題が含まれていては解決にならない。
- 新しく出された情報により、改めてはっきりした*JJNS*の八重・椿論文の問題点。これは、「データに関する健全な科学的議論の基礎」として不適切である。

以下、方法論的問題に関して、3つの観点から説明する。

2. 交互作用項を含む解析の主効果に関する問題

本誌の八重論説で、著者はこれまでの主張の軌道修正を計っているが、オリジナル論文収載誌以外での軌道修正は学問に対しても、掲載誌やその読者に対しても不誠実と考える。問題箇所として分かりやすいのは、交互作用項を含む解析の主効果

果に関するものである。例えば、491ページの左カラム、「このような値（交互作用下での主効果：鈴木注）を接種と症状との因果関係を最終的に推論する値として扱うことは適切でなく」とあるが、これは、八重・椿論文のモデル3 (Table 4) が適切ではないという意味であり、今までの主張と全く相容れない。そもそもこれは、鈴木がJJNSへのレターなどで、不適切と指摘し続けた内容であり、著者がここで「適切でなく」、「慎重な解釈が求められることは言うまでもない」と記述することに強い違和感を覚える。言っていないことと言うまでもないことは異なり、八重氏はJJNSやその読者をも欺いている。著者が突然言い出した「慎重な解釈が求められることは言うまでもない」ことを、八重・椿論文の共著者の椿氏や査読者、論文撤回をしなかったJJNSの編集委員が、それぞれが言うべき時点で指摘しなかったことも、専門の見地から問題視されるべきである。また、その意思決定についての情報開示に応じないJJNSの閉鎖的な姿勢も、再度指摘したい。

問題点を具体的に指摘する。交互作用を含む解析の主効果の意味について、鈴木はJJNSへのレターで繰り返し、その説明や解釈を求めてきた。例えば、八重・椿論文のTable 4に、症状18「簡単な計算ができなくなった」のオッズ比が4.37と記載があるのに対して、八重・椿論文のどこにも説明や注釈がないからだ。交互作用を考慮した場合、対象の層により異なる複数の「主効果のオッズ比」の設定ができるため、裏を返せばオッズ比は一意に定まらない。したがって、交互作用下でオッズ比を提示するときには、その意味についての具体的な説明が必須となる。しかし、その説明がないため、4.37がどのような意味を持つものかは分からない。そもそも、統計を専門としない看護科学雑誌で、交互作用を含む解析の主効果の意味が、読者の共通理解になっているのかも疑問であり、「交互作用項を含んでいるときの主効果の回帰係数やオッズ比は、主効果の一般的な、あるいは、交互作用の効果を除いた純粋な効果ではない」⁶⁾ということを知らなければ批判もできない。

八重論説ではじめて、「モデル解析では基準点が0（非接種群では存在しない値）となり、推定された値が特別な層の主効果を際立たせた結果になった可能性がある」と説明が加えられた。極めて重要な記述である。これはJJNSで「撤回せず」と判定された八重・椿論文で問題の焦点となった「交互作用存在下の主効果についてのオッズ比」に対するもので、著者が「特別な層の主効果を際立たせた結果」と述べたのだ。それは、臨床評価誌の論説に書くことではなく、JJNSで鈴木レターへの返事として書くことである。4.37が「基準点0（「study period = 0」のこと）」に対するオッズ比という極めて重大な事実をJJNSやその読者が知らされていないということが許されるとは思えない。今まではこの記述がなかった（なかったこと自体が不誠実な態度である）ので、八重・椿論文の方法を推測含みの条件付きで批判をしていたが、これでその必要がなくなった。以下、「基準点0」の意味を含む交互作用の扱いについて少し詳しく述べる。

交互作用を考える時に、具体的な層があれば、層別に2×2表が書け、その実在する2×2表に基いてオッズ比が計算できるが、これはそういう解析ではなく、連続変数として「study period」を扱い、その外挿により、人のいないところまでオッズ比を引っ張ったということである。八重論説には、そのことを指して「特別な層の主効果」とあるが、これは実在する特別な層などではなく、計算上、仮想上のものである。実際の「study period = 0」に対する2×2表の4セルのうち、2セルは0なのだから、実際のオッズ比は計算不可能だ。

変数「study period」は0～9の値をとるが、接種者、非接種者が両方存在するのは、3～6年のみで、八重氏も述べている通り、0～2年は非接種者が、7～9年は接種者が存在しない。しかし、「study period」を連続変数として扱った場合、回帰係数はそれと関係なく算出され、回帰係数を使ったオッズ比も機械的にアウトプットされる。八重論説の説明の通り、八重・椿論文のTable 4

のオッズ比は、機械的に算出された、現実的な意味を持たないものということになる。これらは統計ソフトで自動的に計算される推計値であるが、出された結果の解釈や使用は、言うまでもなく解析者の責任でなされるものである。これが、「モデル解析では基準点が0（非接種群では存在しない値）となり、推定された値が特別な層の主効果を際立たせた結果になった可能性がある」という説明で納得できるものとは到底思えない。

鈴木がJJNSへのレターで、繰り返し説明を求めていた「オッズ比4.37」が、この記述により、回帰直線の外挿によるもので、具体的な意味を持たないということが明らかになった。八重氏は、このことを臨床評価誌ではなく、JJNSで釈明すべきだろう。この4.37が特別な層で本意に際立ってしまった一般化できないオッズ比という認識があるのを、JJNSに申告しない姿勢は強く批判される。なお、このことは設楽・森川両氏が本誌論文の補足Cで、「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」と指摘している⁷⁾。

その記載にもかかわらず、八重論説でも、485ページの右カラムに「接種、Study period、及び接種とStudy periodの交互作用を組み込んだモデルでのロジスティック回帰分析を行い、症状発現のオッズ比を提示。24症状中4症状（具体的症状は省略）でオッズ比は1を上回り統計学的有意な結果であり、交互作用の検定も統計学的有意であった」と、この4症状での主効果の1を超えるオッズ比が一般化できるような印象を与える記載も見られ、「慎重な解釈が求められる」という主張との間に齟齬がある。同じく490ページの右カラムにおいて、鈴木は「“交互作用存在下での主効果を示すことにより主効果に誤解を招いている”、“ワクチンの効果を恣意的に論じている”と主張し、名古屋調査データでの交互作用の検討の必要性を否定しているともとれる論を展開している」としている箇所についても、これは、八重氏本人も本論説で認めている、交互作用項を含む解析の主効果の解釈を批判しているのであり、それ

を「交互作用の検討の必要性を否定しているともとれる」と見るのは、論点がずれている。

八重論説で八重氏は、八重・椿論文のモデル3 (Table 4) の解析を「接種と症状との因果関係を最終的に推論する値として扱うことは適切でなく」としたうえで、新たな解析、sensitivity analysisをTable 2に付け加えている。これは、「慎重な解釈」への資料と読める。この文脈でsensitivity analysisと言え、交互作用のある全体解析をしたと考えられるときに、層別に再解析をして具体的な交互作用を観察するために行われる。したがって、「study period」についての交互作用であれば、「study period」を区切った複数の層別解析と、その対比としての「study period」をまたぐ全体解析を掲載するのが一般的だろう。八重論説のTable 2も、sensitivity analysisと明記してあり、その体裁をとってはいるが、実際にどのような解析が行われているかを詳細に見てみる。

まず、右端の全体のオッズ比 (study period : 0 ~ 9年) に、八重・椿論文のモデル3 (Table 4) のものが使用されていることに注目したい。本来ここには「交互作用を含まない」全体解析 (モデル2, Table 3) のものを出すべきで、それが層別に実際どうなっているかをsensitivity analysisで検討すべきである。そして、「study period」を3層に分けて解析してあるが、ここに2つ問題がある。

ひとつは、このsensitivity analysisにも交互作用が含まれているということである。もともと、八重論説のTable 2が出されたのは、八重氏自身が八重・椿論文のTable 4が説明不足と考えたからで、説明不足の根幹は、交互作用存在下の主効果のオッズ比の解釈である。しかし、その説明に用いられた八重論説Table 2の「層別解析」にも、交互作用が含まれており、同じ問題が存在する。したがって、再度同じ質問をしなければならない。「study period : 0 ~ 6年、症状18のオッズ比6.15は、誰のオッズ比なのか」と。問題解決のための資料に、もともと同じ問題があっては、解決にならない。

もうひとつの問題点は、「study period」の層が「0～2年, 3～6年, 7～9年」ではなく、「0～6年, 3～6年, 3～9年」という、重複を含む極めて変則的な層に分けられていることだ。これは前述のとおり「study period: 0～2年, 7～9年」では、1群に対象が全く存在しないために解析そのものがないからであろう。これは、「study period」で調整することのコンセプトにかかわる問題で、そのかわりについては、次項で詳しく述べる。

3. 「study period」で調整することのコンセプト上の問題

この項では、「study period」で調整することの問題について述べる。データの構造上、ワクチン非接種群には初回接種日はない。しかし、かつてのようにワクチンを学校で一律に接種するようなシステムであれば、接種しない者にも「接種するはずだった日」は存在する。そういう状況であれば、counterfactual (反実仮想的) な接種日が設定でき、その日を使用して妥当な解析ができた。問題は、それが小学校6年生時点とは異なるということだ。関連や因果関係についての分析疫学研究では、比較妥当性を重視し、部分的な正確さ (ここでは接種群の接種と症状の順序) を取るために、比較妥当性を犠牲にすることはしない。接種者では個々に接種日が設定され、非接種者ではそれより明らかに長い期間が一律に設定されるという不均衡を容認することはできない。八重・椿両氏も、この問題は認識しており、JJNSの八重・椿レターに、counterfactualな時間を使うべきという鈴木 の考えに同意することと、非接種者が「接種すると思われる時間」を特定することはできないことが述べられている⁸⁾。これから導かれる結論は、理想的な方法が使用できない状況で、何らかの合理的な方法を考えることであり、できないことを言い訳に、ワクチン接種状況で定義の異なる変数を用いることではない。「study period」を使用してもよい理由の説明は、八重・椿両氏の論文の中

どこにも見当たらない。

次に具体的なバイアスのメカニズムについて記す。定義の不均衡により、counterfactualな接種日であれば、同年齢なら同程度の長さで設定できるはずの「study period」に、非接種者で一律に長くなることによる対応のずれが生じる。ずれは大きく2つあり、ひとつは「study period」の同一層内で接種者の方が年長という対応のずれで、これにより算出されるオッズ比に妥当性はない。もうひとつは、各層で算出された妥当でないオッズ比が並べられたことで、層間に現実とは異なる交互作用 (例えばリスクの勾配) を生み出す可能性がある。

層内の問題としては、設楽・森川両氏の論文の補足Cにも指摘がある⁷⁾ ように、「study period」を固定することで、接種者は統一的に年少の非接種者と比較されることとなる。年齢調整解析では、もともと接種群に年長者が多いことを揃える方向に作用したのに対し、「study period」調整はこの傾向をさらに広げる方向に作用すると考えられ、年齢の交絡の方向により歪むようなオッズ比が予想されるが、その通りの結果になっていることにも注目したい (八重・椿論文, Table 2とTable 3のオッズ比を比較されたい)。

層間の問題としては、現実のものではないオッズ比の勾配 (交互作用のひとつ) が生じることがあげられる。交互作用下の主効果の解釈が不適切なこととは別に、そのもととなった「study period」導入による現実のものではない交互作用そのものの問題である。これらをまとめると、不適切な変数の導入で人為的な対応のずれを作り、それを並べたことによって生じた現実にはないオッズ比の勾配を生かして、人のいないところまで外挿して上昇させ、study period = 0に対応するオッズ比だけを提示したということになる。

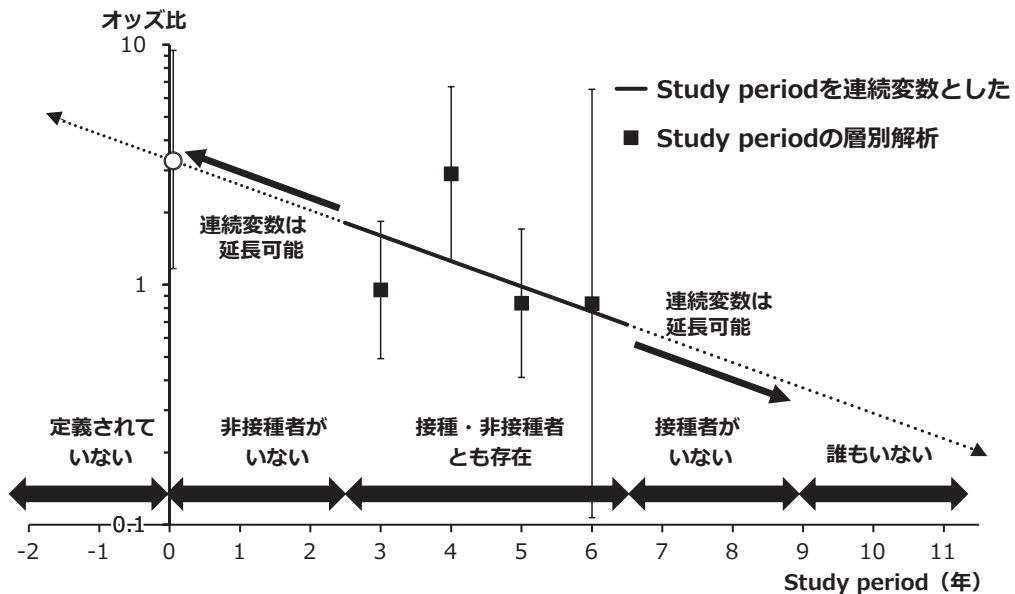
ここまで述べてきたデータ解析上の意味を、Fig. 1を使用して解説する。横軸に「study period」を、縦軸にワクチンの症状出現のオッズ比 (対数) をとる。「study period: 3～6年」の4層については、接種者、非接種者の両方が存在す

るため、実際のデータから層別のオッズ比（図中の■）と95%信頼区間が算出可能である。層内の問題として述べた「study period」由来の接種者、非接種者の対応のずれにより、このオッズ比には層間で下向きの勾配（交互作用）が発生している。この下向きの勾配のため、「study period」を小さくする左上方向に回帰直線を伸ばしていけば、オッズ比は無限に大きくなる。統計ソフトから自動的に提示される主効果のオッズ比は、図中の○で示した「study period = 0（基準点0）」のときのもの、Fig. 1ではy切片に相当する（繰り返すが、基準点0には非接種者はいないため、実データからのオッズ比は計算不能である）。このオッズ比が現実の世界でどういう意味を持つのか、八重氏には「特別な層の主効果を際立たせた結果」などという、その層が実在するかのような曖昧かつ不正確な表現ではなく、明示的に説明する責任がある。なお、Fig. 1は同データを用い、八重・椿論文、八重論説を参考に鈴木が計算、作成したものであるが、方法論的な理解を目的としたものであり、個々の数値が具体的な八重・椿論文の解析と対応しているわけではない。

八重論説は、「study period」について、八重・椿レター⁸⁾でcounterfactualを満たしていないことを認めながら、「年齢に代わる他の変数の可能性を探る必要がある」とするのみで、その正当性についての説明は一切していない。「study period」が変数として不適切であることは、ここまで述べた理由で明白である。もともとは、初回接種と症状出現の時間を比較することで、接種前からある（因果関係によらない）症状を除くという目的のために導入したはずの「study period」であるが、解決不可能なバイアスを抱えている以上、どのような場面にせよ、変数として不適切で、使用は不可というのが著者の考えである。

さらに、鈴木は2回目のレター⁵⁾で、「study periodで調整することのコンセプト上の問題」のシミュレーションを行ったが、その不合理な結果について、八重・椿レターにも八重論説にも言及がない。八重・椿両氏には、レターの質問にはすべて答える義務がある。「study period」がバイアスを内包した変数であるため、この変数を使用したすべての解析は妥当でないと考えると同時に、このような変数を進んで作成して使用するという

Fig. 1 Schematic of odds ratios for main effects in the presence of interactions with “study period”



姿勢は、統計学の専門家として問題があると言わざるを得ない。

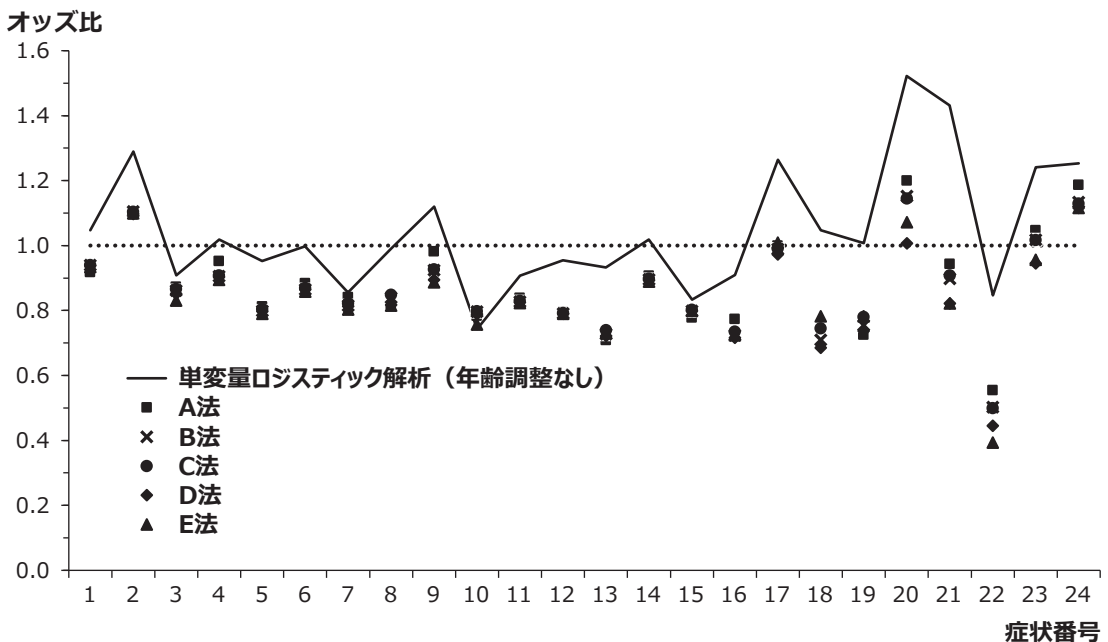
4. 年齢の調整をしないことの問題

3つめは、年齢の調整をしないことの問題である。まず、八重・椿両氏には単変量解析と年齢調整解析のオッズ比（八重・椿論文、Table 2）が、なぜ異なっているのかを問いたい。概念的に言えば、この乖離が現象としての交絡である。八重・椿論文には、鈴木・細野論文の年齢調整が不適切であるという理由として、満たすべき条件が引用文献なしで並べられている。広い意味で年齢を調整する方法は複数あり、八重・椿両氏の指摘する「条件」はそのどれかに適応されるものなのかもしれない。しかし、もしその条件に合わないときは、複数ある調整法の中からより適切なものを選べという意味であり、調整をしなくてよい、または、してはいけないという意味では決していない。Fig. 2に、複数の「年齢調整」による24症状のオッ

ズ比と、年齢調整なしの単変量解析のオッズ比を対比して示す。調整は、多変量ロジスティック解析に年齢をカテゴリー（ダミー変数）として組み込む、多変量ロジスティック解析に年齢を連続変数として組み込む、Mantel-Haenszelの方法による2×2表の要約、Meta-analysisの応用によるオッズ比の要約（固定効果モデル）、Meta-analysisの応用によるオッズ比の要約（変量効果モデル）の5つの方法を使用した。Fig. 2より、この5通りの「調整」結果にばらつきはあるものの互いに近く、ほとんどの症状でオッズ比は下がっている。鈴木・細野論文で、どのような年齢調整が行われたかは記述がないため、方法はA～E法とするとどめる。調整法の違いにより、鈴木・細野論文の結論が変わることはない。

調整法を問わず、年齢調整解析のオッズ比が単変量解析のものより異なれば、年齢が交絡しているからで、どの「調整法」を採択するかというのは、次のステップの議論である。この状況で年齢調整解析を採用するという考え方は理にあっており、

Fig. 2 Odds ratios for HPV vaccination by various “age-adjustments”



調整をしないという選択肢はあり得ない。ここでの「年齢調整は不適切」という主張は、交絡の放置を意味しており、八重・椿両氏の「年齢調整の条件を満たさない」という主張は、条件の運用を意図的に曲げている。付け加えると、交絡がない場合には、年齢調整解析と単変量解析のオッズ比は一致するので、この場合も年齢調整解析の結果は妥当である（この例では「症状10」がそれに近い）。これは大学の統計学実習で実際に教えている考え方で、八重氏がどのような理屈で、自分の学生に年齢調整をしなくてもよいと教えるのか、問いたい。

5. 最後に

ここまで、交互作用項を含む解析の主効果に関する問題、「study period」で調整することのコンセプト上の問題、年齢の調整をしないことの問題の3点について述べた。八重・椿論文のなかで、症状18「簡単な計算ができなくなった」に対する年齢調整のオッズ比は0.61（八重・椿論文、Table 2、年齢調整解析）である。これが、[Ⓐ]年齢の調整をしないことで0.92（同、Table 2、単変量解析）に、[Ⓑ]「study period」で調整することで1.13（同、Table 3）に、さらに、[Ⓒ]交互作用項を含む解析の主効果についてのオッズ比を提示することで4.37（同、Table 4）にと、順次上昇している。付け加えると、八重論説のTable 2には、6.15というさらに高いオッズ比が登場している。八重氏は本論説の「最後に」で、八重・椿論文は「妥当な疫学、統計学的手法にのっとったものである」と述べているが、鈴木は、上記[Ⓐ]、[Ⓑ]、[Ⓒ]のいずれもが疫学的、統計学的に妥当ではなく、提示されたオッズ比は不適切と考えている（八重氏本人も本論説で不適切と認めている）。そのことを理由に、JJNSに八重・椿論文の撤回を求めたが、納得のできる説明や処分はなされなかった。これが初学者のミスではなく、経験豊富な統計学者である2人により行われたことを、どう考えればよいのだろうか。著者が、薬害オンブズパース

ン会議のメンバーだった八重氏の利益相反を問題視したのは、ここに理由がある。

著者は、科学と議論を大切にする研究者として、論争には適切な場と方法があると信ずるものである。そもそも、八重・椿両氏は、鈴木・細野論文に不備があるという考えであれば、その掲載誌である*Papillomavirus Research*誌にレターを出すべきであった。それを専門外のJJNSに新たな論文を出すのは筋違いだろう。また、鈴木が依頼を受けて書いた「論座」や「小児科」の原稿に対して言うべきことがあれば、当該誌に対してすべきではないか。それを、新たに臨床評価誌に論説として出すというのは、本来、適切な場での議論とは思えない。両方とも、鈴木が論文の存在に気づいたから対応ができたが、気づかなければそのまま放置されたものだ。これが「学術的な議論を喚起」する態度だろうか疑問にも思うが、こうなった以上、八重論説の再審議は徹底的に行うべきである。臨床評価誌編集委員の椿氏には、巻頭言の言葉を引くまでもなく、その責任がある。学術的な議論のためには、方法的に妥当な過程を経て導かれた結果のみが必要であり、明らかな誤謬を重ねて得られた結果に必要なのは議論ではなく、識者による不適切の判定である。JJNSの八重・椿論文に対する科学的に妥当な評価がなされるよう、期待している。

利益相反

本稿の内容と関連して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 八重ゆかり. 名古屋市HPVワクチン接種後調査データを用いた2つの解析論文の比較. 臨床評価. 2022 ; 49 (3) : 483-98 [cited 2022 March 13]. Available from : http://cont.o.oo7.jp/49_3/p483-98.pdf
- 2) 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 [cited

- 2022 March 13]. Available from : <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2018.02.002>
- 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 January 28 [cited 2022 March 13]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12252>
- 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 August 26 [cited 2022 March 13]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12258>
- 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. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 December 2 [cited 2022 March 13]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12309>
- 6) 粕谷英一. 一般化線形モデルにおける交互作用：交互作用項があるときの主効果の回帰係数の意味について. 2010 March 11 [cited 2022 March 13]. Available from : <http://kasuya.ecology1.org/stats/GLMIntMain100311.pdf>
- 7) 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(3) : 443-81 [cited 2022 March 13]. Available from : http://cont.o.oo7.jp/49_3/p443-81.pdf
- 8) 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 October 19 [cited 2022 March 13]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12275>

(投稿日：2022年3月13日)

(受理日：2022年4月30日)

* * *