



「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」データを再解析した椿論文に対するコメント

森川 敏彦

元 久留米大学バイオ統計センター

Some comments on Dr. Tsubaki's reanalysis paper
of the Nagoya cervical cancer immunization survey data

Toshihiko Morikawa

Former Professor, Biostatistics Center, Kurume University

Abstract

In this brief paper, critical comments are given on Dr. Tsubaki's (2023) reanalysis paper of the Nagoya cervical cancer immunization survey data. On this topic, three main papers have been published by Suzuki-Hosono (2018), Yaju-Tsubaki (2019), and Shitara-Morikawa (2022). They have different approaches and different conclusions. Tsubaki's recent reanalysis paper would have answered the questions raised by Suzuki (2019a, 2019b, 2022) and Shitara-Morikawa (2022).

We clarify that Tsubaki's reanalysis may depend heavily on the unrealistic assumption that the study period (defined by Yaju and Tsubaki) is the valid and most relevant covariate. Their biggest mistake might be putting their theoretical basis on impulse response assumption, and neglecting or making light of frailty bias in the analysis. We also point out that the estimation at the study period = 0 is unrealistic and quite inappropriate.

In any case, we would like to emphasize that Suzuki and Hosono's paper is clearly wrong because they neglect the interaction with age, especially qualitative interaction, under the frailty bias, regardless of whether they are conscious.

Key words

Nagoya cervical cancer immunization survey data, HPV (Human Papillomavirus) vaccine, impulse response assumption, frailty bias, study period, interaction with age, qualitative interaction

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2023 ; 51 (1) : 165-72.

1. はじめに：議論の発端となる 鈴木・細野論文について

本稿では、名古屋市子宮頸がん予防接種調査データの解析に関する椿論文¹⁾について、先行する鈴木・細野論文²⁾、八重・椿論文³⁾、設楽・森川論文⁴⁾と関連付けながら論考を行うが、最初に、鈴木・細野論文²⁾と設楽・森川論文⁴⁾の違いについて簡単に触れておきたい。

同じデータに基づき、パラメトリック・モデルかノンパラメトリック・モデルかの違いはあるものの、前者では年齢を共変量とする主効果モデルにより解析し、HPVワクチン(子宮頸がんワクチン)は安全であるとの結論を導いており、一方、後者では交互作用モデルによる解析により安全性に懸念が残るとの相反する結論を得ている。一体どちらが正しいのかの判断の際、まずデータの構造とその意味、性質を吟味することが重要である。鈴木・細野論文²⁾ではデータのもつ構造について明示されず言及もされていないが、設楽・森川論文⁴⁾付Fig. 1に示すように、名古屋市子宮頸がん予防接種調査データでは、多くの症状について交互作用の存在は明らかである。また、中には質的交互作用まで見られるものもある。さらに交互作用は年齢に大きく依存し、接種割合の高い高年齢層ほど接種群に対して非接種群の症状割合が高くなっている。この交互作用の主要因は接種割合と密接に関連するフレイルティ・バイアスとみられる。

設楽・森川論文⁴⁾本文および補足Bで説明されているように、フレイルティ・バイアスは非接種群の症状割合を増加させることによりデータを安全方向に偏らせ、接種割合が高い場合には非接種群の症状割合を接種群の2倍近くまで上昇させるような大きなバイアスをもたらすものである。したがってこのようなワクチンデータの解析に当たってはフレイルティ・バイアスを無視してはならないが、鈴木・細野論文²⁾ではこのことが全く無視され、交互作用を考慮しない解析により、フ

レイルティ・バイアスの影響を強く受けた“人工的な”安全性が作り出されている。

鈴木・細野論文²⁾は、HPVワクチンの安全性を“日本人データで証拠立てた”ほとんど唯一のものとして既に広く知られており、厚生労働省の積極的接種再勧奨の根拠の一つとなっている。文献の参照は省くが、この解析の妥当性は筆頭著者である鈴木氏自身が様々なところで主張しており、また様々な人たちが、鈴木・細野論文²⁾を根拠に、HPVワクチンに懸念を示す人々を非科学的な主張だとして批判している。したがって上記のことを踏まえ、鈴木・細野両氏の解析が本当に妥当なのかどうかについて世の中の疫学者および生物統計家に再度問う必要がある。

2. 年齢効果がある状況での study period を共変量とする回帰モデル

さて本題の椿論文¹⁾であるが、椿氏には我々の論文⁴⁾に最初に注目して頂き、全体としてサポート的な論説を頂戴したことに深く感謝する次第である。その上で本稿では、椿論文¹⁾になお潜在するかもしれない椿および八重・椿³⁾の方法論上の問題点についてコメントする。これは、一言でいうと、椿氏の強い主張にもかかわらず、本データの構造や性質、意味、特徴をよく見た上での方法論となっていないように思われることである。一つは後述のようにデータに整合しないインパルス応答を仮定していることであり、もう一つは年齢効果を無視していることである。そして両者は互いに関連している。インパルス応答を仮定したのために年齢効果を軽視し、彼らの定義した曝露期間としてのstudy periodを共変量として用いればよいとした。この仮定の下では確かに曝露期間が本質的であり、共変量として年齢を考慮する必要がないかもしれない。Study periodという接種群と非接種群で曝露の開始時点をずらす一見理解しがたい曝露期間の定義がなされているが、これは年齢効果が生じないとすれば別に不思議でも何でもない。ところが事実は異なっている。鈴木・

細野²⁾の無視したフレイルティ・バイアスとして年齢効果が入ってきたのである。

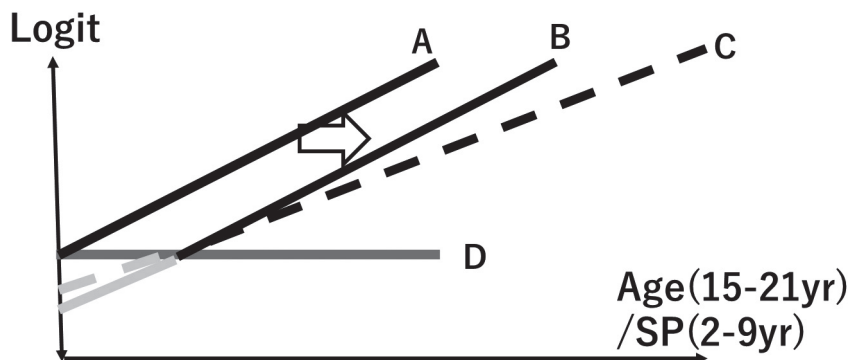
その結果、接種有無と study period との間で交互作用が生じ、それを考慮する必要が出てきた。これが結果として、study period の開始時点をずらすことにより、フレイルティ・バイアスによってデータを安全側に偏らせる“負の方向へのバイアス効果”を、“正の方向へのバイアス効果”によって押し戻すという、バイアスの相殺効果を生じ、結果として八重・椿³⁾の解析は、一見正しく見える解析結果を与えた。しかし一方、鈴木・細野²⁾は、フレイルティ・バイアスを無視した結果、安全側に偏ったままのデータ解析を行い、その結果誤って安全と断定する結論になった。鈴木・細野論文²⁾の文中では suggest であるが、論文タイトルは no concern であり、また鈴木氏は機会あるごとに安全性が証明された旨の発言をしている。問題の構造はかなり複雑なので、何か問題があると感じても、その構造はなかなか理解しがたい状況にあった。したがって本稿では、study period の不合理性から始めて、順次具体的に説明していくことにする。

まず“症状発現が年齢に依存するが、ワクチン接種の影響はないものと仮定”して、これを模式的に表すと、接種群、非接種群の両群とも対数オッズ(=ロジット)は本稿 Fig. 1 の回帰線 A のようになる。横軸は年齢である。ワクチン接種の影響はないとしているので、どの時期に接種して

も接種群、非接種群の両群間に差は生じず、“年齢を共変量とする(線形とは限らない)回帰線は一致”する。このことは極めて重要である。この仮定の下で“他のモデルにより回帰線がずれるようなら、そのモデルは信用できない”。

しかしながら八重・椿論文³⁾における study period の定義では、起点が、接種群ではワクチン接種年齢であり(原則13-14歳、一部の年齢層では少しずれる)、非接種群では症状調査開始時の12歳となっているので、1.5歳ほどずれが生じる。このずれを仮に共通のX歳として考えると、最小年齢層では調査時まで約2年が経過しており、原則通りの接種スケジュールでは study period は接種群で2-8年、非接種群では2-8年+X年となり、模式的に本稿 Fig. 1 の A 対 B の関係となる。このように回帰線がずれるので、study period をロジスティック回帰モデルにおける共分散分析の共変量として利用すると、常に接種群の回帰線が非接種群の回帰線を上回り、この場合も“人工的に”ワクチン効果が作り出されてしまう。実際には上記のように一部の高年齢層で接種年齢が異なるため、この関係がずれ、接種群の回帰線 A は横軸に少し詰まるが(study period が2-6年)、非接種群の回帰線 B はより傾いて、回帰線 C (study period が3-9年)のようになる(設楽・森川論文⁴⁾補 Table C1 参照)。このずれにより、接種群と非接種群の相対関係が回帰線 A (或いは少し詰まった A') と C のようになる。

Fig. 1 Schematic Diagram of logit vs. age or study period (SP)



このことから両回帰線の勾配がずれ、交互作用項が生じることがわかる。直線モデルを仮定すると両回帰線は必ず交わり、交点の前後で接種群と非接種群の関係が逆転し、交点位置に依存して量的交互作用あるいは質的交互作用が生まれる。言葉を変えていうと、八重・椿論文³⁾あるいは椿論文¹⁾に見られるようにstudy periodを共変量の中心に据えるモデルのアプローチを採る限り、この種のバイアスとそれに伴う“人工的な”ワクチン効果の創出を防ぎえないということである。この本質は曝露期間を共変量とすることというよりはstudy periodの起点年齢を両群間でずらすことにある。これはすでに設楽・森川論文⁴⁾や鈴木論文⁵⁻⁷⁾などで指摘されていることである。しかしこの問題は椿論文¹⁾においても解消されていない。

3. 名古屋市子宮頸がん予防接種調査 データの場合

設楽・森川論文⁴⁾付Fig. 1に見るように、実際のところ名古屋市子宮頸がん予防接種調査では、多くの症状で接種群での発現割合は、ほとんど年齢に依存せず(本稿Fig. 1 回帰線D)、一方、非接種群では年齢に依存し年齢とともに増加する(回帰線A)。これは接種の有無と年齢との交互作用の存在を示唆し、この交互作用の主因はフレイルティ・バイアスにより説明可能である(設楽・森川論文⁴⁾補足B)。したがって以降はこの回帰線DとAを元にして検討する。多くの症状で年齢を共変量とする二つの回帰線は最も若い調査時年齢の15-16歳辺りで交差する。15-16歳は接種率が最も低くフレイルティ・バイアスを受けにくい年齢層である。しかしそれでもフレイルティ・バイアスは受けるので、この年齢層で接種群の症状発現率が非接種群を統計的に有意に上回る場合は、安全性シグナルの可能性を疑わなければならない。またそうではない年齢層の場合も、フレイルティ・バイアスの存在により“安全性の証拠立て”にはならないことに注意する必要がある。こ

れは単に“統計的に有意ではないから安全”とはいえないという議論ではなく、バイアスが除去されていない以上、たとえデータ上でほとんど差がない結果となっても安全性を保障するものではないということである。

いずれにしても15-16歳より上の年齢で交差すれば質的交互作用、それより下の年齢で交差すれば量的交互作用となる。細かい点は省くとして、先ほどと同じようにstudy periodの定義に従って回帰線がどのように移動するかを見てみると、相対的に回帰線Dと回帰線Cの関係になる。やはり上の考察同様、study periodを共変量とする二つの回帰線はstudy periodにおける年齢差を反映して3.5-4年辺りで交差する(本稿Fig. 1上では、横軸の左端が原点のように見えるが、最小年齢でもstudy periodは2年ほど経過しているの、椿論文¹⁾でもう一つの論点であるstudy periodが0年の位置は左端から左に2年ほどずらした位置にある)。すでに鈴木⁷⁾に指摘されているように、実は本稿Fig. 1の回帰線DとCの関係から、回帰線Cは大きく右方にはみ出し、非接種群のstudy periodの大きな層(=高年齢層)は、比較すべき接種群が存在しない(これは椿論文¹⁾で主張されているような多重共線性の問題ではない)。したがってこの領域での回帰モデルの妥当性は評価不能で、“モデルが正しいと仮定”すれば、そのモデル上で議論されることになる。これはモデルの外挿の領域であり、その妥当性は確認できない。同様にstudy periodが2年未満の領域でも同様のことが起きる。これらについてはすでに設楽・森川論文⁴⁾補足Cや鈴木論文⁷⁾Fig. 1などで十分に説明されている。椿論文¹⁾Table 5に見るように、データがあるから外挿ではないという議論は破綻している。なぜならstudy periodが2年未満の少数のデータは、定められた定期接種を受けられなかった接種者のデータであり、対照となる非接種群は存在しないからである。それは椿論文¹⁾Table 2を接種群・非接種群別に作成すればわかることで、なぜそうしなかったのかの疑問が残る。

4. 設楽・森川論文⁴⁾補足Cの説明に 椿氏がなぜ納得しないのか、 椿氏の解析は正しいのか

前節の説明に椿¹⁾が納得しないのは、study periodが最も妥当な共変量であって年齢ではないという前提に立っているためと思われる。実際に設楽・森川論文⁴⁾や本稿などで説明した年齢効果があり存在しない場合は、曝露期間が十分に共変量であり得る。特に接種時期が接種者ごとにランダムもしくはばらつきが大きい場合、ワクチン効果は曝露期間に依存するという考え方自体は、そもそも真っ当でおかしくはない。しかしこれまでの議論に見るように、その場合でも、比較の対象である接種群と非接種群で“わざわざstudy periodの起点を変える”という考え方は不自然である。比較を考える場合に、最も自然な“同年齢をなぜ互いに比較の対照としないのか”が説明されていない。これは恐らく今回のデータが定期接種で“フレイルティ・バイアスの影響が同一年齢層に及ぶ”点を見逃すか軽視していたからであろう。事実、椿論文¹⁾の中でも、解析前にフレイルティ・バイアスの特性を意識し、解析に反映させようとした形跡は見られない。事後的な解釈としてフレイルティ・バイアスが登場するだけであり、また今回これまでの議論を踏まえて、追加の共変量として、形式的に“残差年齢”（椿¹⁾）が追加されたのみである。まさに接種群の症状発現割合のフレイルティ・バイアスが同一時期の接種対象である同一年齢層に生じるのにも関わらず、そのことが無視されている。したがって椿¹⁾の強い口調にもかかわらず、データの構造、性質、意味を反映したモデル化とは言いがたいと思われる（もちろんこれは鈴木・細野²⁾にも言えることである）。年齢依存性がなければ発現割合はstudy periodに依存しうるのであろうし、しかも2年目以降の遅発性の副反応があれば、study periodが決定的意味を持つ可能性がある。しかし椿論文¹⁾にあるようにインパルス応答を想定しているのでは

れば、まさに椿が強調しているようにstudy period = 0の時点でのスパイク的発現率が最も高く、それは少なくとも今回のstudy periodの定義による最小の曝露期間2年以内にはほとんど収まっているはずである。つまりほとんどの症状は定義された最小study periodの2年で捕捉されており、結果として、2年以上のstudy periodの影響はほとんど受けないはずである。その意味ではstudy periodは今回の解析ではほとんど意味のない共変量ということになるが、study periodの重要性を強調する割には、その点が見逃されているように感じる。

ではなぜstudy periodとの交互作用が生じたりするのか？それは何度も言及してきたように、当初無視できると考えたかもしれない年齢効果が、フレイルティ・バイアスを起因とする交互作用の形で大きく影響を及ぼしているからである。

5. Study periodを共変量とする解析 が正しいように見えるのはなぜか？

上記のような問題を抱えているにもかかわらず、study periodで調整した共変量調整が意外に正しい結果を導いているように見えるが、それはなぜか？それはフレイルティ・バイアスによる“負のバイアス”を、上述のstudy periodによる“正のバイアス”により引き戻しているからである。このことが解釈を複雑にし、互いに専門家である解析者同士によってまるで正反対の見解が長期間維持されるという混乱を招いた原因である。単に用いる方法論の違いではないと思われる。しかもstudy periodの使用により、うまくフレイルティ・バイアスが軽減されている。一つは上に述べたようなフレイルティ・バイアスの大きい非接種群の高年齢層には比較の相手がいなくなることであり、またもう一つは比較可能な年齢の領域では、相対的に年齢の高い接種群の対象者が、相対的に年齢の低い非接種群の対象者と比較されることでフレイルティ・バイアスを軽減しているためである。これは鈴木⁷⁾の論考においても言及されてい

る。また回帰線Cの勾配も年齢同士の比較の場合に比べて穏やかになるため、フレイルティ・バイアスによる差が小さくなっている。さらに交互作用の存在下では、両回帰線の交点が右方にずれることから、質的交互作用が出やすくなり、その結果交点の左側で“見掛け上”の正の効果が出て、かつstudy periodの小さな領域ほど“増幅”される。そのような結果を椿¹⁾は検出力が高くなっていると評価しているが、果たしてそうなのだろうか？

椿論文¹⁾における残差効果としての年齢効果がどう作用するのかは現時点で筆者には十分に理解できない。しかし上に述べたstudy periodをベースにしたモデルによる解析のリベラルな性質から人工的な差が作り出されることが懸念される。もし年齢効果が存在せず、フレイルティ・バイアスも存在しなければ、study periodの起点をずらすことによるバイアスは生じず、当初、八重・椿³⁾が想定していたような妥当な解析となる。

6. Study period = 0の下での推測

もう一点重要なのはstudy period = 0でのワクチン効果の推定値を評価することの妥当性の問題である。椿論文¹⁾で釈明された通り、交互作用モデルの下で単一のワクチン効果を提示することの不適切性は、異なった解析を実施した三者間で合意された。しかし鈴木⁷⁾が指摘しているように、そもそも接種群でstudy periodが7年以上はありえず、その範囲は外挿の範疇であり、また、接種群、非接種群ともにstudy periodが2年未満のデータも原則存在しない（椿論文¹⁾では認識されていないようだが、すでに言及しているように、この領域に存在するのは定期的の集団接種を受けなかった少数の例外的接種者のデータのみである）。したがって椿が主張しているように、この部分のデータも存在するから外挿ではないという主張の妥当性は保証されない。

このようなデータの存在しない領域での推測について、解析者は特に慎重でなければならない。

これらの信頼区間もほとんど外挿であり、統計手法の適用としては問題があると思われる。再度述べると調査時には最終的な定期ワクチン接種から2年も経過しており、このデータからインパルス応答データを用いて椿が主張するようなstudy period = 0での状況は計算可能であっても、それは単に計算上の話であって評価可能ではない。なおフレイルティ・バイアスのみ存在し、ワクチン効果が存在しない場合は、理論的に両回帰線（直線とは限らない）は交わらない。直線モデルを使用しているから交互作用の存在は必然的に交点を生じさせるのである。特に高度な手法を好む解析者は、常にデータおよびモデルのphysical meaningを意識すべきである。

椿論文¹⁾ Fig. 1は「物覚えが悪くなった」のオッズ比をstudy periodに対してプロットし、これが椿の主張するインパルス応答を示す項目の例示としたものだが、一方で八重・椿論文³⁾のDiscussion直前の“症状発現時期”に言及した段落（およびTable 7）では、この項目の発現時期の中央値が24か月とある。この食い違いはどう説明されるのであろうか。このように椿氏の主張とデータおよび結果が食い違っていることを、読者はどのように解釈すればよいのであろうか。筆者の解釈によれば、これはフレイルティ・バイアスによる効果をインパルス応答による効果と取り違えていることによる。注意すべきは年齢を共変量とした場合には、フレイルティ・バイアスのみではオッズ比の逆転は起こらない。この現象が生じるのは、フレイルティ・バイアスに打ち勝つワクチン効果が存在する場合のみである。この場合にはオッズ比の逆転が起こり得て、接種有無・年齢間の“質的交互作用”が生じる。これについては既に設楽・森川論文⁴⁾で論究した。

7. 最後に

椿論文¹⁾は交互作用の指摘に関して、我々のノンパラメトリックなアプローチを評価しながら、3節では、自らが関与し、旧統計ガイドライン（旧

指針) に導いた臨床試験の統計解析システムでは「(Breslow-Day 検定による) 交互作用の検討を必須化」し、交互作用がないとわかったときの薬効の検証には、「Mantel-Haenszel 検定といった素朴な、『層別化による方法』が用いられた。」としている。そして「設楽・森川⁴⁾では、この医薬品臨床評価の基本的手続きが行われ、安全性のシグナル検出に成功している。」と述べている。そのあと「Suzuki and Hosono (鈴木・細野²⁾) は、交互作用の検討は行わず、安全性については問題がないとしていて、旧指針の要求水準には達していない。」と述べている。設楽・森川論文⁴⁾ 付Fig. 1には、年齢別の接種群および非接種群両群の症状発現割合のグラフと、対応するオッズ比の forest plot が示されている。これにより読者は、どのようなデータが解析の対象となったかを理解することができ、解析方法の妥当性を確認することができる。このようなデータの吟味を経ないパラメトリック・アプローチの危うさを解析者・読者は共に理解する必要がある。

本稿では椿論文¹⁾を中心に鈴木・細野²⁾、八重・椿³⁾の両論文に種々批判を行った。しかしながら、鈴木・細野両氏は大規模で困難な疫学研究を企画実施し、大規模なアンケート調査票の吟味を行った上で広範な解析を行ってまとめられた。接種を受けなかった者も調査対象としたことも含め、その苦労は察するに余りある。また八重・椿両氏は別のアプローチを提示し、この困難な問題について議論の場を提供された。いずれにしてもこれらアプローチの違いによりさまざまな結果、結論が得られているので、椿⁸⁾のいう“反論が必要であろう”を超えて、これまでの議論を止揚したより高い立場での議論がなされ、より正しい解答に近づくことを心より願っている。なお、HPV ワクチンの安全性に関する本稿に関連する議論は、疫学分野への統計学の適用に関する方法論の問題であり、結論は国民の健康に直結する話なので、関連学会による検討がなされてもよいのではないかと考える。様々な議論により何らかの結論が出たとしても、それを意見の異なる人へのバッシング

に利用したり、その結論をうのみにして自身の論の根拠付けのためにだけ使うようなことは、決してなすべきではない。それは科学を殺すことになる。価値的命題と科学的命題は峻別すべきであり、前者の立場から後者を論ずべきではなく、後者の基礎の上に立って前者を論ずべきであることを強調したい。なお本ワクチンの副反応に関する医学的観点の議論として、平岡論文⁹⁾は示唆に富んでおり興味深い。

利益相反

筆者に本稿に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞

本稿の執筆にあたり、2名の査読者から貴重なご意見を頂戴し、本稿の質の改善に大いに役立ちました。ここに記して深謝申し上げます。

文 献

- 1) 椿 広計. 名古屋市子宮頸がん予防接種調査に関わる様々な議論への回答と2つの交絡因子の同時調整分析. 臨床評価. 2023 ; 50 (4) : 485-505.
- 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.
- 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 (4) : 433-49.
- 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 (3) : 443-81.
- 5) 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 event. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019a ; 16 (4) : 500-2.
- 6) 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 event. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019b ; 17(1) : e12309. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12309>

- 7) 鈴木貞夫. 「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. 臨床評価. 2022 ; 50(1) : 77-85.

8) 椿 広計. 巻頭言. 臨床評価. 2022 ; 49(3) : 340-1.

- 9) 平岡 厚. HPVワクチン論争を再考するー推進派の主張の問題点を中心に. 社会臨床雑誌. 2021 ; 28(3) : 105-13.

(投稿日 : 2023年5月 8 日)

(受理日 : 2023年6月15日)

* * *