

# 八重・椿論文とその後の論説の妥当性問題 変数「Study Period」とは何か\*

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

## Validity Issues in the Yaju-Tsubaki Paper and Subsequent Articles What is the variable “Study Period” ?

Sadao Suzuki

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

### Abstract

The Yaju-Tsubaki paper on Nagoya HPV vaccination and their subsequent articles assume the validity of their own variable, ‘Study Period’. However, they have provided no methodological justification. The problems with the variable can be summarized as follows: (1) The starting point of the Study Period fits directly into the definition of information bias. The adjustment for the Study Period is equivalent to “using a biased younger age than the fact for the vaccinators only”, (2) A fictitious gradient due to a systematic misalignment of the correspondence between the groups. The magnitude of the gap varies depending on the starting point. It is unreasonable to observe the odds ratio to change accordingly, (3) The use of a parametric model extended the Study Period. The odds ratio was extended to Study Period=0, where there were no non-vaccinated subjects, (4) Study Period is not a risk period. The end of Study Period is fixed to 2015 and defined independently of symptom occurrence, thus, has no signal detection capability, and (5) Simultaneous adjustment for age and Study Period is impossible in principle, since the adjustment is equivalent to that for age and biased age. The odds ratios in the Yaju-Tsubaki paper and subsequent articles do not imply the higher risk of the symptoms by HPV vaccination, but are due to biased variables and inappropriate models.

### Key words

HPV vaccine, Nagoya Study, Study Period, Information bias, Interaction, Stratified analysis

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*. 2024 ; 51 (3) : 429-46.

---

\* 本稿は、本号刊行時に頁数変更の上で本誌に収録しホームページ掲載も継続する。

## 1. はじめに：

### 本論説の目的とここに至る経緯

この論説は、名古屋市ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンと接種後症状の関連の研究 (以下名古屋市HPVV研究) をめぐる研究間の結果の不一致に関するもので、公開データの不適切な解析による結果の操作が行われていないかを広く世に問うために執筆したものである。現在までに出版された名古屋市HPVV研究に関する論文は、学術論文がほとんどで、専門外の読者には、具体的な論点や問題の大きさが分かりにくい。著者間の論文や論説上でのやり取りも、単なる「方法論上の議論」と理解している人が大多数だと感じている。はじめにこれまでのやり取りを示す。

名古屋市HPVV研究データを使った分析疫学研究は、もともとは「全国子宮頸がんワクチン被害者の会 愛知県支部」の要望を名古屋市が受けたもので、名古屋市から依頼を受けた鈴木・細野により初めて論文文化された<sup>1)</sup> (以下鈴木・細野論文)。「名古屋スタディ」と呼ばれるこの研究で調査した24症状についてはワクチンの有意に高いオッズ比は観察されなかった。筆者 (鈴木) の意向を受けて名古屋市がネット公開した同データを使用して、八重ゆかり聖路加国際大学准教授 (現教授) と椿広計統計数理研究所所長が日本看護科学学会の英文誌「*Japan Journal of Nursing Science*」 (以下JJNS) から出版した論文<sup>2)</sup> (以下八重・椿論文) は、ワクチンによる一部症状のオッズの上昇が観察され、鈴木・細野論文と不一致が認められた。その主要原因を八重・椿論文で独自に導入した変数「Study Period」によるバイアスと考えた筆者はJJNSに論文撤回請求のレターを2回提出し出版された<sup>3,4)</sup> が、八重・椿両氏の回答<sup>5,6)</sup> を受けて撤回は否決されている<sup>7,8)</sup>。その後、八重氏が単名で出版した論説「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」<sup>9)</sup> (以下八重論説) から議論は「臨床評価」誌 (本誌) に移った。筆者による八重論説への批判論説『「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』の問題点<sup>10)</sup> (以下鈴木論説) では、「臨床評価」誌の編集委員でもある椿氏のスタンス表明の責任についても言及しており、それに答える形で論説「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」<sup>11)</sup> (以下椿論説) が出版されている。

椿論説は鈴木論説への答えを目的のひとつとしており、形式的には意味のあるものだ。しかし、Study Periodと解析の問題点について筆者は繰り返し述べているが、椿論説はこれにはまったく答えていない。解析はStudy Periodの妥当性の上に成り立つもので、それに妥当性がなければStudy Periodを使用した解析はすべて妥当性がない。例えば、鈴木・細野論文では、「簡単な計算ができなくなった」のオッズ比は0.70であったが、八重・椿論文のモデル3ではすでに4.37という数値を出している。これが八重論説の層別解析では最大6.15、椿論説の「物覚えが悪くなった」では9.42という記載がある (鈴木・細野論文では1.00)。この高いオッズ比はワクチンの副反応を示すものではなく、Study Periodの導入をはじめとした不適切な共変量選択や結果提示によるアーチファクトと筆者は考えている。そのことを前半の「Study Periodを調整変数とする問題」で説明し、後半の「両論文の比較と展望」につなげる。なお、この論説は専門家以外にも広く読まれることを想定して、わかりやすさを最優先した。入手可能な文献資料を示し、事実に基づいて筆者の考えを詳しく記述する。また、Study Periodの不適切性については、「どのように表現したら理解してもらえるか」という説明技法の問題でもあるので、繰り返しや冗長になるのを恐れず議論を重ねていくことを理解願いたい。

## 2. Study Periodを調整変数とする問題

八重・椿論文の最大の誤謬は独自の変数Study Periodを導入したことで、これが正当なもの

評価されてJNSの査読をってしまったのが最初の問題だ。その後の論文撤回請求に対して、八重・椿両氏がStudy Periodの検証をしていないのに撤回請求が却下されたことや、両氏がStudy Periodの正当性を前提にした解析を続けていることも問題を大きくしている。ここではStudy Period関連の方法論的な問題点を5つの観点からまとめる。

## 2.1 Study Period調整は情報バイアスの定義そのもの(始点の質的差異)

国際疫学会の疫学辞典(4訂)の情報バイアスの定義は「A flaw in measuring exposure, covariate, or outcome variables that results in different quality (accuracy) of information between comparison groups」であり<sup>12)</sup>、比較群で質や正確性が異なる変数を使用すれば情報バイアスの定義に当てはまる。八重・椿論文においてStudy Periodは「ワクチン接種群での期間は、症例ごとにワクチン接種時から2015年9月の調査時点までの期間とし、非接種群については質問紙調査期間全体(調査で規定していた12歳から2015年9月の調査時点までの期間)とした」と定義されている。接種者、非接種の比較群でStudy Periodの始点が異なるという質的差異があり、これをcovariate(共変数)として調整に使用すれば情報バイアスの定義と一致する。もともとStudy Periodは、接種前からある症状を除くという名目で導入されたが、この操作は接種群でしか行えない。部分的な正確性を求めた結果、比較妥当性を犠牲にするのは、比較そのものを歪めることとなり、分析疫学研究として間違っている。

Study Periodは比較群で始点が異なり、接種者は接種年、非接種者は小学6年時点というのが定義である。これを「年齢」から見てみると、非接種者のStudy Periodは小学6年から2015年までの期間なので、 $\text{Study Period} = \text{年齢} - 12$ という関数関係にある。一方接種者は初回接種から2015年までの期間なので、小学6年から初回接種までの「猶予期間X」だけ短くなる。まとめると、

$\text{Study Period} = \text{年齢} - 12 - X$  (ただし、Xは接種者では0-6の値、非接種者では全員0)となる。Study Periodでの調整オッズ比は、Study Periodから定数12を減じても影響を受けないので、「接種者だけ事実反してX歳若くした年齢(以下biased age)での調整」と同じ値を取る。つまり、年齢をbiased ageに書き換えるのと、年齢調整をせずStudy Period調整するのとで、計算されるオッズ比は一致する。椿論説の492-493ページには、「年齢とStudy Periodは共線性の強い変数(一部完全な共線性)である。従って、Study Periodの調整が年齢調整効果を持たないという主張は当たらない」とあるが、biased ageと等価のStudy Periodでの調整の正当化は不可能だ。

Study Periodの系統誤差は、説明した通り情報バイアスに起因する年齢の対応のずれが原因である。年齢調整は年齢対応のずれを調整する解析であり、調整しないものはもともとあるずれがそのまま結果に反映される。Study Period調整は年齢から比較群間で異なる「X」を減ずることでさらにずれを拡大し、年齢交絡を増大させるものである。八重・椿論文の「①年齢調整なし」、「②年齢調整」、「③Study Period調整なし」、「④Study Period調整」のオッズ比を比べる(①、③は同じ単変量解析だが、欠損値のため対象が異なる)と、上記記載が正しければ、①⇒②の動きと③⇒④の動きは反行し、①⇒②の変化の小さいもの(年齢の交絡が少ない症状)では、③⇒④の動きも小さいことが予想される。例えば「簡単な計算ができなくなった」では、①⇒②のオッズ比の比が0.66なのに対し、③⇒④の比は1.30、「普通に歩けなくなった」では、①⇒②で0.70、③⇒④で1.32と大きく動くのに対し、年齢交絡の小さい「集中できない」では、①⇒②で0.99、③⇒④で1.03、同じく「関節や体が痛む」では、①⇒②で0.97、③⇒④で1.05と調整による動きも小さい。Study Periodの系統誤差のメカニズムを示したが、八重・椿論文のオッズ比もメカニズムからの予想通りStudy Period調整により年齢調整との反行が認められた。

筆者のJJNSへの2回目のレター<sup>4)</sup>では、Study Period調整の情報バイアスを示すために、非接種者のみの約9,000人のデータを使い、IDが奇数のものは接種したと仮定したシミュレーションを行った。奇数群の始点を年齢ごとの接種者の初回接種日中央値としてStudy Periodを定義した。ID奇数は症状のリスクではないので、単解析ではオッズ比はほぼ1で、有意なものはない。しかし、Study Periodを共変数として調整するといくつかの症状で有意に高いオッズ比が観察された。次に偶数IDを接種者と仮定すると偶数群で有意に高い調整オッズ比が観察された。これは情報バイアスによる現象であり、HPVワクチン解析でもStudy Period調整で同じことが起きると考えるのは当然である。しかし、2回目の返信<sup>6)</sup>で八重・椿両氏はその回答をしていない（しかし論文撤回請求は却下された）。椿論説で「年齢も重要な交絡ないしは交互作用を有しているとするれば、年齢との共線性が強い変数にこの種の操作を加えれば起きることである」（493ページ）と初めてコメントをしているが、この「この種の操作を加えれば起きること」というのがまさに筆者の主張であり、これが情報バイアスである。ワクチンの場合にはなぜ「この種の操作を加えれば起きること」ではなく「副反応」なのか、その峻別について、論理的かつ読者に理解できるように説明する責任が両氏にはある。問題の根幹は情報バイアスの定義そのもののStudy Period調整が検証なく行われていることで、筆者の指摘<sup>4)</sup>にも関わらず両氏が情報バイアスについて言及していないことである。

## 2.2 Study Period調整による年齢対応のずれ

Table 1に接種群と非接種群の生まれ年度とStudy Periodのクロス集計表を提示する。これは、椿論説のTable 2を接種群と非接種群に分割したものである。なお、生まれ年度と調査時年齢、Study Periodとその始点は1対1対応しているので併記した。八重・椿論文との細かい計数の不一致についてはここでは問わない。Table 1を見る

と、2010–2013年の4年間で大半の接種が行われていることが分かる（14,646/17,701 = 82.9%）。また、この時期、中学1、2年生（網掛けの小学6年時点の1、2セル下）に非常に多くの接種が行われたこと、2011年だけは高校1、2年生にも多くの接種者がいたことが分かる。この集団を「重点接種年齢」の接種者、2011年の高校1、2年接種者を「年長重点接種年齢」の接種者と呼ぶ。

八重・椿論文のモデル2、3ではStudy Periodのみによる調整が行われており、これは同一Study Period内ではワクチンの効果は同じという前提の下で行われる。椿論説には「年齢とStudy Periodは共線性の強い変数（一部完全な共線性）である。従って、Study Periodの調整が年齢調整効果を持たないという主張は当たらない」（492-493ページ）と記載がある。ここでTable 1のStudy Period = 4を縦に見ると、年長重点接種年齢の接種者の存在のため、比較群間で3.4歳という著しい平均年齢差が観察される。しかしこれらの対象はすべてStudy Period = 4であり、この年齢分布の差は八重・椿論文のモデル2、3に反映されず放置されている。年齢調整効果を持たないという主張は当然だろう。

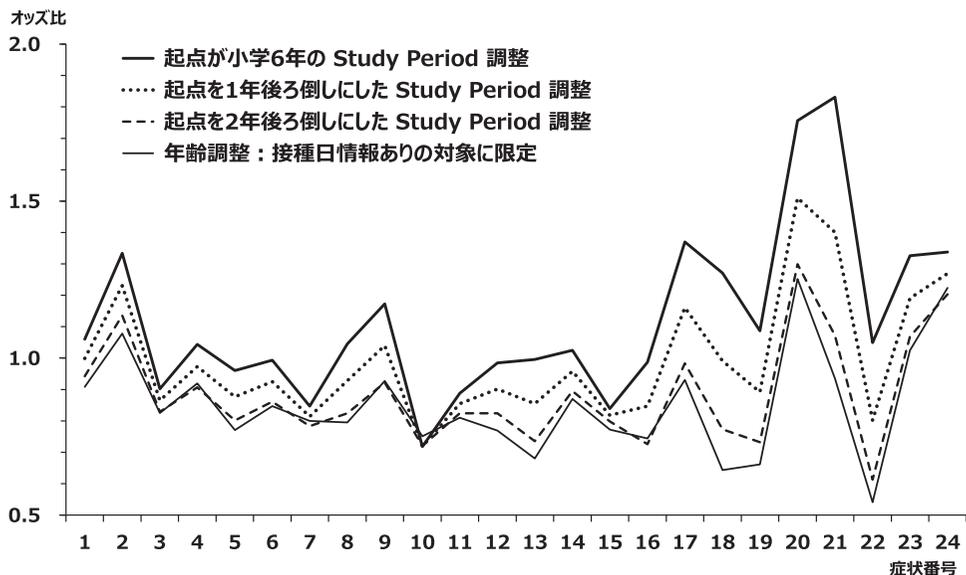
この対応のずれは、非接種者のStudy Periodの始点を小学6年時としたことが原因である。症状の始点設定は計画立案者の任意であり、実際にこれを小学6年に決めたのは筆者であるが、研究結果が始点の選択によって大きく変わるの是不合理である。一方、非接種者の始点を後ろ倒しにしてXを小さくすることで、ずれは小さくできる。非接種者の始点を機械的に1年、2年後ろ倒しにして（Xを1、2小さくして）、Study Period調整のオッズ比の変化を見ることは、Study Periodの変数としての適切さを試すにはよいシミュレーションである。結果をFig. 1に示す。まず、始点によりオッズ比が大きく動くことが見て取れる。研究者の任意で決められる設定でオッズ比（ワクチン効果）が動く不合理は、Study Periodのコンセプトの不合理と対応している。次に始点を後ろ倒しにすることで年齢調整の結果に近づいている

**Table 1** Cross table of the year of birth (age at survey) and Study Period (starting point) by vaccination status

生まれ年度 (調査時年齢)	上段：Study Period, 下段：起点									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
<b>接種者</b>										
2000 (15)	7	29	507	40	5	1	0	0	0	0
1999 (16)	10	24	495	1,354	39	4	2	0	0	0
1998 (17)	5	15	216	1,251	1,300	40	9	0	0	0
1997 (18)	0	4	86	400	1,500	1,239	27	0	0	0
1996 (19)	1	3	23	173	835	2,057	80	0	0	0
1995 (20)	1	4	29	180	2,629	199	48	0	0	0
1994 (21)	5	5	20	93	2,344	265	98	0	0	0
平均年齢	17.0	16.5	16.1	17.1	19.4	18.8	19.7	-	-	-
<b>非接種者</b>										
2000 (15)	0	0	0	3,761	0	0	0	0	0	0
1999 (16)	0	0	0	0	2,038	0	0	0	0	0
1998 (17)	0	0	0	0	0	1,260	0	0	0	0
1997 (18)	0	0	0	0	0	0	663	0	0	0
1996 (19)	0	0	0	0	0	0	0	452	0	0
1995 (20)	0	0	0	0	0	0	0	0	428	0
1994 (21)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	496
平均年齢	-	-	-	15	16	17	18	19	20	21

文献1より筆者が計算。  
 網掛けは小学6年時を示す。  
 太字で示したStudy Period 7-9年（接種者）、0-2年（非接種者）に対象は存在しない。

**Fig. 1** Change in odds ratio when the starting point is moved



ことが観察され、2年の後ろ倒しで年齢調整結果と非常に近いところまで来ることも分かる。このときのXは0.1程度になっており、ずれの影響が小さくなっていると解釈できる。始点の選択によりオッズ比は変化し、小学6年始点はずれが大きく影響も大きい。このずれが情報バイアスの原因である。

### 2.3 交互作用項のパラメトリック解析は

#### オッズ比の引き延ばし

八重・椿論文のモデル3でのワクチンの効果は「Study Period に一次依存する効果として解釈すべき」(椿論説489ページ)で、これにより下位項のワクチンオッズ比はStudy Periodに伴う指数関数的変化が無限に続くことになる。椿論説のTable 1cの「簡単な計算ができなくなった」を例にとると、Study Periodが1減るごとにオッズ比が一律に1.37倍になっていること、この変化が計算上は両方向に無限に伸ばせることをさす。ワクチンオッズ比が規則的な変化をすることを示す一次式のあてはめの是非は検証が必要であるが、八重・椿論文では行われておらず、規則的な変化の正当性についても説明されていない。椿論説のTable 7の「適用した統計モデルの頑健性」に、「Study Period調整にパラメトリックモデルを用いているため、その検証が本来必要」とあるのは、交互作用のことではなく、一次式のあてはめについては「本来必要」というスタンスでは不十分だ。

さらに、「Study Periodの端点は0, 9年」(椿論説490ページ)と記述があるが、カテゴリーに基づくオッズ比が計算できるのは接種者・非接種者の揃う3-6年に限られている。層ごとに異なるオッズ比をStudy Period=0で代表させる(八重・椿論文Table 4)には、その層を選択した理由が必要だが一切記載がない。不適切な理由なら少なくとも以下の2点はあげられる。①Study Period=0には非接種者がいないこと、②Study Period=0の接種年は2015年であるが勸奨中止後で接種者は29人しかいないこと。この接種者29人中「簡単な計算ができなくなった」ものは誰もいない。

オッズ比を計算するための2×2表の4セル中の3セルが0人という状況で、Study Period=0を代表させる意味はなんであろう。また、接種者のStudy Period=7, 8, 9年は、順に初回接種暦年2008, 2007, 2006年で、すべてワクチン接種事業開始以前である。カテゴリーに基かないこれらの推計は仮定に基いた外挿に過ぎず、該当者がいない以上、オッズ比に意味がないことは明白である。

「簡単な計算ができなくなった」に対する鈴木・細野論文の年齢調整オッズ比は0.70である(鈴木・細野論文Table 3)。これをStudy Periodの使用で年齢対応をずらす情報バイアスで1.13(八重・椿論文Table 3)、パラメトリック解析で傾きをStudy Period=0まで引き延ばすことで4.37(同Table 4)まで上げているだけで、ワクチンのリスク上昇ではないというのが筆者の主張である。

### 2.4 「シグナル」, 「インパルス応答」議論は無意味

ここでは「シグナル」, 「インパルス応答」について述べる。椿論説の「シグナル」をインパルス応答も含む「ある属性を持ったものに特異的に現れる危険信号」とした上で議論を進める。八重・椿論文で扱った属性は年齢とStudy Periodのみなので、これらの時間変数がどのようにオッズ比を変化させるかという議論となる。この文脈における「シグナル」議論は無意味とした理由は以下の2点、①八重・椿論文にシグナル検出に関する記述がないこと、②Study Periodにシグナル検出能力がないこと、である。

①について、椿論説の493ページに「ワクチン接種からの期間の代用変数としてのStudy Periodを提案し、シグナル検出に用いたことが、Yaju and Tsubaki(八重・椿論文)の新規性と考える」とある。しかし八重・椿論文には交互作用の検定と特定の下位項のオッズ比の記述があるだけで、シグナルについて何も触れていない。八重・椿論文のTable 4(モデル3)のオッズ比がStudy Period=0のものであるということすら、3年後

に出版された八重論説<sup>9)</sup>が初出で、八重・椿論文でStudy Periodをシグナル検出に用いたという記述はどこにもない。モデル3が特定の層での結果という事実を明示しないならば、そのことについて論理的な説明が必要である。

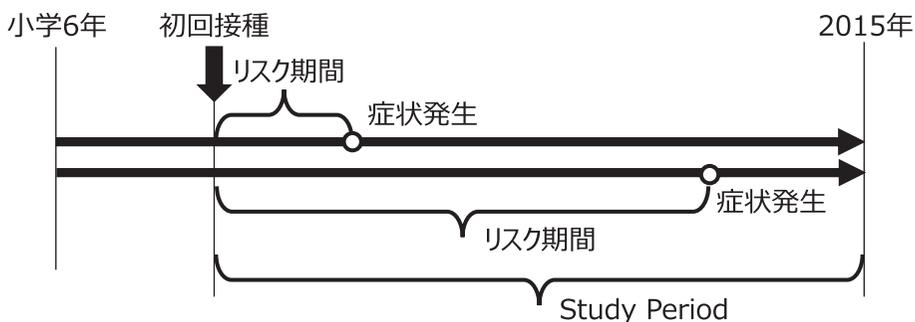
②はStudy Periodの終点についての本質的議論である。八重・椿論文にStudy Periodは「『リスク期間』という意味において、接種群、非接種群に共通する概念として扱うことができる」とある。椿論説では、Study Periodのシグナル検出上の意義として「インパルス応答」という概念を説明している。これは、「一回投与の医薬品の比較試験なら、薬物の体内動態は平均到達時間程度の遅れはあるものの、インパルス応答に従う」(椿論説493ページ) というもので、「オッズ比はワクチン接種時に最大値をとるあるいは時間遅れの存在のため急上昇し、その後指数関数的に減衰する」(椿論説494ページ) という説明をつけて、椿論説のFig. 1の「物覚えが悪くなった」についてのオッズ比がStudy Periodの増加に伴い、オッズ比が指数関数的に減少することを示している。また、24症状のほとんどで同傾向を示していることから、「ワクチン接種のリスクが、症状項目に対してインパルス応答的に作用したことを裏付けている」(椿論説494ページ) と述べている。これを読む限り、椿論説のFig. 1に代表されるStudy Period=0の高いオッズ比と、その後のオッズ比の指数関数的減少は、「Study Periodの進行によってワクチン接種リスクが減少し、ワク

チン接種が危険と考えられる期間からそうではない期間に移行する」(椿論説489ページ) という考えに基いており、それを交互作用と呼んでいるという解釈しかできない。

重要なことなので、Study Periodについての理解のために次の問いに答えてもらいたい。「調査の行われた2015年時に18歳の接種者の初回接種が12歳時でその直後に症状が出たとき、対象者のその症状に対するStudy Period=0である」というyes / noクエスチョンである。「yes」と答えた読者が多いのではないだろうか。しかし、接種者のStudy Periodの定義が接種から研究終了(2015年)までなので、この対象のStudy Periodは $18 - 12 = 6$ である。症状発生が同じ接種直後であっても、接種暦年により0から6に分布する。

Fig. 2に症状発生時期の異なる接種者のリスク期間とStudy Periodの概念図を示す。リスク期間は症状が生じるまでの時間を指し、シグナルの検出は、リスク期間が症状に対応する「思い出し期間」として機能することが前提だ。しかしFig. 2を見ればわかる通り、Study Period終点は症状出現の有無や出現時期に無関係に2015年に固定され、症状出現の時期に対応していない。上記例では、症状出現が接種直後でもStudy Periodは6であり、これが0になるのは接種が2015年の接種者のみである。終点固定なら、その数値が小さいことは「接種後すぐに発症」したことではなく、「接種時期が遅い」ことを示す。つまりStudy Periodは、「Starting Point」を表しているに過ぎず、症

Fig. 2 Risk period and Study Period for vaccinators with different symptom onset time



状発生までの時間の長さを評価できる「Period」ではない。Periodであれば症状ごとに値が異なるはずであるが、Study Periodは個人で1つの値しか取らない。Study Periodにリスク期間の意味を持たせるのは完全な間違いで、シグナル検出は不可能である。Study Periodがここに至るまで否定されていない理由として、この変数が「観察開始から症状発現まで」と誤解していることがあると考える。その誤解を解き、Study Periodの意味にきちんと向き合うべきときだ。なお、椿論説のFig. 1が「指数関数的に減衰する」のは、「Study Periodの一次式効果を考慮した一般化線形模型に基づく回帰分析」(椿論説489ページ)を用いたからである。このモデルはオッズ比が指数関数的に変化するモデルにあてはめたから指数関数的に変化しているだけであり、実データからのオッズ比をつないだものではない。

Study Periodの数値上の大きさについて、椿論説の結論(502ページ)に「Yaju and Tsubaki(八重・椿論文)で可能性を指摘したワクチン後種リスクについては、Study Period前期のリスク検出結果であることを明らかにした」という記載がある。これは八重・椿論文のTable 4のオッズ比がStudy Period=0であることを指す。また、八重論説のTable 2は「Study Period初期でのシグナル検出を示し」(椿論説488ページ)とあるのも、Study Periodが0-6年のことを指している。また、「オッズ比はワクチン接種時に最大値をとる」、「その後指数関数的に減衰する」などのインパルス応答の記載についても、「その後」というのはStudy Periodの増加につれてとしか読めない。そここにStudy Periodの数値が小さいところでは、前期あるいは初期という扱いがされているが、Study Periodが始点から研究終了の2015年までの時間を表している以上、Study Period=0は研究時点の接種最終年である2015年に観察開始の接種者を指し、これを「前期」あるいは「初期」と表現するのは受け入れ不可能だ。椿論説のFig. 1もStudy Period=0は初回接種暦年=2015年と読むべきで、そこから2014、2013年とさかのぼ

った接種者に対する推計オッズ比であり、接種からの年数と読むのは完全に間違っている(ここでは比較妥当性問題は棚上げ)。読者をミスリードしようと考えているというより、むしろ椿氏本人が混乱または誤解しているような印象を受ける。

## 2.5 同時調整モデルは原理的に実施不可能

椿論説では、Study Periodと年齢の同時調整を試みている。これには様々なレベルの問題点があるが、「同時調整が必要」と考えたという枠組み上の問題を最初に指摘する。これは八重・椿論文のモデル2、3は、年齢の考慮がなく妥当ではないという可能性に椿氏が自覚的であることを指しており、八重・椿論文では年齢は交絡因子の条件を満たさないと調整しなかったことと矛盾する。つまり、八重・椿論文出版時点では、八重・椿両氏は年齢を含まないStudy Period調整のみのモデルをベストと考えたわけで、そのこととの整合性が取れない。椿論説の新解析は症状ごとに赤池情報量規準を用いた適切なモデルを使うべきという枠組みで考えられており、八重・椿論文の枠組みには否定的である。結果を見ても、「簡単な計算ができなくなった」に関して、残差年齢を含む適切なモデル(赤池情報量規準によって選択)ではオッズ比が2.39(95%信頼区間:0.80-6.99)と有意性が消失したと記述がある(椿論説498ページTable 4)。これは八重・椿論文のモデル3の当該オッズ比4.37(95%信頼区間:1.63-11.61)は不適切で、本来有意ではないと椿氏自身が考えていることを指す。この有意性の消失は結果を大きく変える重大事項であり、JJNSで直ちに訂正すべきと考える。また、椿論説は高次の交互作用を考慮すべき解析では交互作用を含まない解析を提示することはミスリードという立場をとっており、そうであれば、八重・椿論文のモデル3もミスリードということになる。

次に、同時調整の方法である。2.1で述べた通り、Study Period=年齢-12-X(ただし、Xは接種者では0-6までの値、非接種者では全員0)なので、非接種者は全員Study Periodと年齢の

差が定数12で、これが同時解析のできない理由である。樁論説に「年齢とStudy Periodには共線性があるものの、それを何らかの方法で同時調整し」(493ページ)と記載があるが、「何らかの方法」が妥当なものであることが同時調整の要件であることは言うまでもない。樁論説は、Study Periodごとに実際の年齢から年齢の平均値を引いたものを「年齢残差」として使用している。この妥当性について、樁論説では何の記述もなく、自明のものとして扱われている。しかし、接種・非接種でStudy Periodの定義は異なるので、両群を合わせたStudy Periodの平均を引くのは残差の妥当性を損なう。

非接種者全員で $X=0$  (Study Period=年齢-12) ということは、このデータの重要な性質だが、Study Periodごとの平均年齢を減ずるという操作により、非接種者の $X$ にStudy Periodごとの差が生じている。つまり、オリジナルデータでは非接種者全員0だった $X$ に対して、同時調整解析ではStudy Periodごとに異なる値が当てられている(オリジナルデータが異なる値で上書きされている)。これが「何らかの方法」で、ここで生じた非接種者における $X$ の差異により解析が可能になっている。

Study Periodと年齢は非接種者全員で差が12であるため、同時調整はできない。外部データの追加なしで、できなかった解析ができるようになるということについて、「なぜなのか」、「してよいのか」という視点を持つことは重要だ。まず、「なぜ」という点については、すでに述べた通り「各Study Period毎の年齢平均値を回答者の実年齢から引いた残差年齢情報を新たな交絡因子として追加した」(樁論説495ページ)からである。残差年齢は「同一Study Period内で高年齢か低年齢かを示す変数」(樁論説495ページ)とあるが、層内の相対的年齢関係は年齢、残差年齢のどちらを使っても変わらないので、これを目的とするのは筋が通らない。残差年齢の本来の目的は、Study Period層間で異なる値を引くことにより、非接種者における2変数の関数関係を消し去るため

ある。残差年齢についてのコメントは、「このような共線性対策を実施することで、年齢を追加変数とした場合の情報量増大に意味があるかの評価が可能となった」(樁論説495ページ)とあるが、この「対策」が妥当なものかどうかについては一切記載がない。

残差年齢の範囲について、樁論説のTable 5, 6では±2歳までしか記載がないが、実際には-4歳から5歳までには該当者がおり、±2歳で切った理由は明記されていない。Table 2に全範囲のクロス表を示す。まず、「重点接種年齢の接種者と同年齢」の非接種者はおらず、直接比較はできていないことが確認できる。次に残差年齢について考えてみる。Study Periodが3, 5の層の非接種者では、残差年齢-1である。Study Periodが4の層は重点接種年齢の対象者の残差年齢は-3で一致していない。これはStudy Period=4に相当する接種暦年=2011で、年長重点接種年齢(2011年に高校1, 2年)に拡大接種が行われたことに伴うこの層の(接種者の)平均年齢の上昇によるものである。この拡大接種が行われなかったら、残差年齢の乖離は生じないので、同時調整解析の結果は大きく異なるはずだ。2011年に高校生への接種が行われたことが、ワクチンのオッズ比そのものに影響するのは明らかに不合理であり、納得のいく説明が必要である。

樁論説のTable 5, 6のオッズ比をその残差年齢幅まで拡張しグラフ化したものをFig. 3に示す。「物覚えが悪くなった」では、残差年齢5歳でのオッズ比が、Study Period=0で94.5, Study Period=9で0.010であるのに対し、「簡単な漢字が思い出せなくなった」では、残差年齢5歳, Study Period=0, 9のオッズ比が順に0.039, 127.9という値が出ている。2つの症状は類似したものと考えられるが、Study Periodと残差年齢の組合せに対するオッズ比の変化が正反対になっている。この現象について樁論説にコメントはないが、これに必要なのは解釈ではなく、モデルの妥当性を根本から疑い、検証することだろう。

また、2.2で述べた「交互作用項のパラメトリッ

Table 2 Cross table of residual age and Study Period (Starting Point) by vaccination status

残差年齢	上段：Study Period, 下段：起点									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006
<b>接種者</b>										
-4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
-3	0	0	0	0	39	1	0	0	0	0
-2	7	0	0	0	1,300	4	2	0	0	0
-1	10	29	507	40	1,500	40	9	0	0	0
0	5	24	495	1,354	835	1,239	27	0	0	0
1	0	15	216	1,251	2,629	2,057	80	0	0	0
2	1	4	86	400	2,344	199	48	0	0	0
3	1	3	23	173	0	265	98	0	0	0
4	5	4	29	180	0	0	0	0	0	0
5	0	5	20	93	0	0	0	0	0	0
<b>非接種者</b>										
-4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-3	0	0	0	0	2,038	0	0	0	0	0
-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	3,761	0	1,260	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	663	452	428	496
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

文献1, 5より筆者が計算. 残差年齢は小数を四捨五入した.  
 網掛けは重点接種対象者と同年齢非接種者を示す. 残差年齢の一致する非接種者はいない.  
 太字で示したStudy Period 7-9年 (接種者), 0-2年 (非接種者) に対象は存在しない.

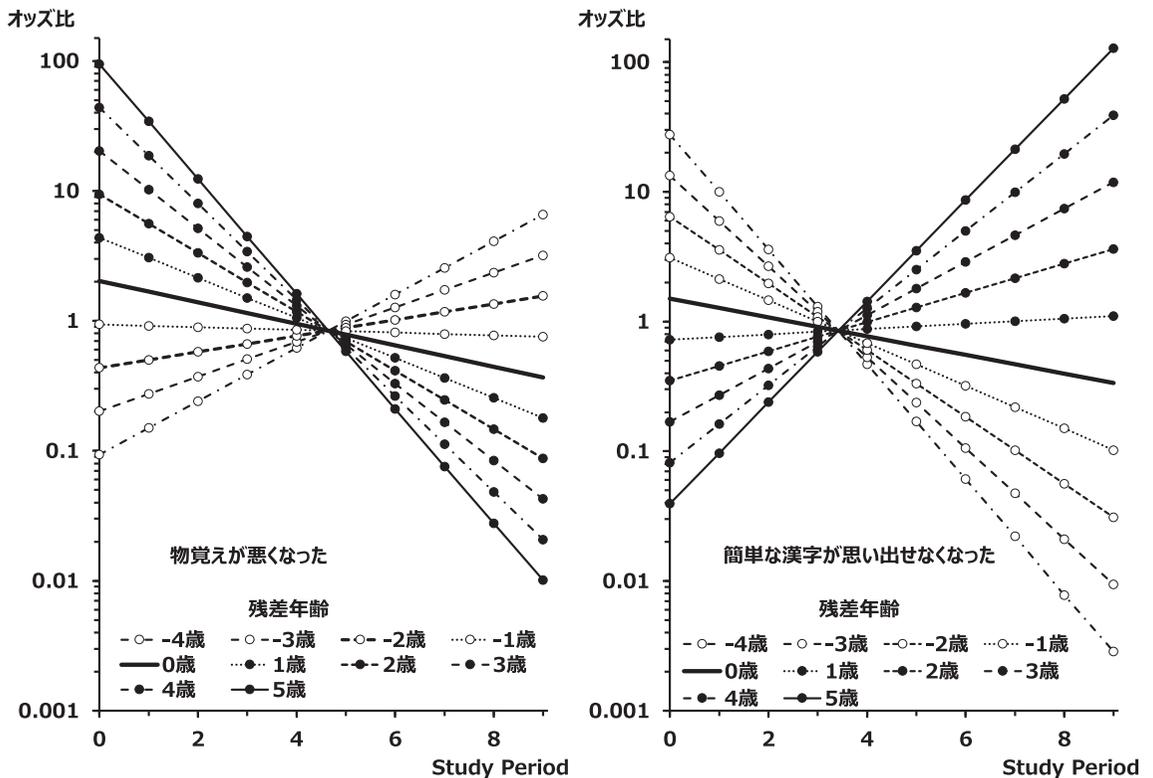
ク仮定による実データとの乖離と解釈」の問題もこのモデルではさらに大きくなる. ワクチンの「オッズ比の指数関数的変化が無限に続く」パラメトリックモデルで, 3次の交互作用項まで含めて同時調整すれば, オッズ比は年齢についてもStudy Periodについても単調に変化するため, 4つある両者の端点の組合せのいずれかで必ず最大・最小値を取る. その結果, Fig. 3で示した2症状について, 同一残差年齢に対するStudy Periodの違いだけで, いずれも9,000倍超のオッズ比が観察される事態となっている. 同じワクチンのオッズ比が時間的な状況を変えるだけで1万倍近いオッズ比の違いを生じるということが, 生

物学的な蓋然性としてあり得るのだろうか. オッズ比が全体的に高くなっているわけではないので, これはワクチンの問題ではなく状況の問題だ. 逆に低いオッズ比が出る状況を応用した極めて安全な状況を作ることも可能ということになるが, 現実問題としてあり得ないだろう. バイアス含みのStudy Periodを使ったモデルを複雑化していくことで出現した不自然な効果の勾配は, 真実ではなくStudy Periodの持つバイアスによるものと筆者は考える.

### 2.6 Study Period関連の問題点のまとめ

ここまで, 主としてStudy Periodの問題点を

Fig. 3 Odds ratios by Study Period and residual age



変数そのものと解析方法という観点で検討してきた。問題点を箇条書きにする。

- ① Study Periodの始点設定が情報バイアスの定義にそのまま当てはまること。Study Periodでの調整は「接種者だけ事実反して若くしたbiased ageでの調整」と同値である。
- ② 接種群と非接種群の対応が系統的にずれ、リスクに架空の勾配が生じること。始点の設定によりずれの大きさは変化する。それによりオッズ比が変わるのは不合理である。
- ③ パラメトリックモデルの使用でStudy Periodをオッズ比の定義できない外側に広げたこと。使用されたStudy Period = 0では非接種者は存在しない。
- ④ Study Periodはリスク期間ではないこと。Study Periodは症状発生と無関係に定義され、Study Period = 0は接種直後ではなく、

Study Periodにシグナル検出能力はない。

- ⑤ 年齢とStudy Periodの同時調整は原理的に不可能なこと。非接種者ではStudy Period = 年齢 - 12なので年齢と等価で、それと異なる残差年齢は年齢の意味を持っていない。

### 3. 両論文の比較と展望

八重・椿論文は、鈴木・細野論文の解析レベルでの批判として、年齢調整の不適切さと交互作用解析の不在の2つを、解釈レベルでの批判は「Frailty Biasの影響」の検討不足をあげている。まず、この3点について検討し、この批判を理由に書かれた八重・椿論文の意味について考えるところを述べる。

### 3.1 年齢調整をしないという選択肢は考えられない

八重・椿論文のモデル1では年齢を線形回帰モデルで調整しているが、交互作用を考慮しないロジスティック回帰分析において確認すべき4前提を引用文献なしであげ、年齢はそのうち3つを満たしていないと述べている。その上で、「年齢調整結果においてほとんどすべての症状でオッズ比が1を下回り、かつそのうちの多くで統計学的に有意であったこと」の原因をそこに帰している。これは、年齢調整は前提を満たしていないので、調整結果に妥当性はないという意味である。さらに、鈴木・細野論文に対して「年齢が交絡因子であるかどうかをどのように検討したのか」と疑問を呈し、「年齢が交絡因子となる条件を満たしていない」、「この年齢幅で症状のリスクが高まるとは考えにくい」と年齢が交絡因子ではないという立場をとっている。この批判を受けてロジスティック回帰分析の交絡調整には前提が必要で、鈴木・細野論文の年齢調整は不適切とする文献<sup>13, 14)</sup>やHPVワクチン訴訟の原告団意見書<sup>15)</sup>、SNS上の発信などがあちこちで見られる。

しかし、ここで見られるように単変量解析と年齢調整解析で結果に差異があれば交絡があるとするのは教育現場で一般的な教え方である。加えて、八重・椿論文での年齢調整批判にもかかわらず、椿論説では「年齢調整の必要性を否定していない」という記述が複数回あること、椿論説ではStudy Periodと年齢の同時調整を試みていることなど、椿氏の年齢交絡に対する立ち位置は一貫性がない。

また、年齢の交互作用存在下の年齢調整解析についての議論は、群間差があるときにオッズ比をまとめることに対する批判である。これは調整そのものの是非とは論点の異なるものであり、まとめることの是非を理由に調整をしないという考えは正しくなく、交絡の調整は必要だ。八重・椿論文における年齢調整批判が的外れであることを述べたが、八重・椿両氏は、鈴木・細野論文の年齢調整に何の問題もないことを明示的に発信すべき

である。

### 3.2 交互作用の検討は詳細になされている

椿論説の502ページに、鈴木・細野論文は「交互作用を無視した」という記述がある。交互作用とは、例えば、「ある要因が従属変数に及ぼす影響の方向または大きさが、別の要因の水準によって異なること」のように定義されている<sup>16)</sup>が、名古屋HPVV研究では、「ワクチンの効果が他の要因のレベルで異なること」を指し、端的に言えば「人によってワクチン効果が異なる」ことをいう。鈴木・細野論文のサブグループ解析Iでは、接種者を重点接種年齢に限った解析を行っている。この限定された接種者を接種年で分けると、2011年以外の年は年齢が2学年（接種時中学1, 2年）に限られ、年齢的に極めて均質な集団が形成される。2011年のみは、重点年齢が年長者（接種時高校1, 2年）に拡大されたため、3歳年長のグループも入っている。この年長者のグループをコホート1、2010年から2013年までの若年グループを順にコホート2, 3, 4, 5の接種者群とした。それぞれ同年齢の非接種対照を加えて、5つのコホートを形成し、コホート1と3の比較で年齢効果を（接種年は同じ2010年で3歳差）、コホート2, 3, 4, 5で接種暦年の効果を（初回接種時には中学1, 2年で接種暦年2010～2013年）観察した。ただし年齢が2層あるため年齢調整をしている。これらは接種年齢と接種暦年という時間の層に関するオッズ比の差異を見るもので、交互作用解析の範疇のものである。したがって、「交互作用を無視した」という批判は当たらない。サブグループ解析Iは、重点接種が2011年のみ3歳年長の対象に拡大されたことにも対応している。コホート1はコホート2～5より接種時年齢が3歳年長であるため、接種暦年の解析からは外している。解析にあたっては、このような接種の実情を見極めたきめ細かい配慮が必要である。言うまでもないが、八重・椿論文ではこの配慮はなされておらず、モデル3では拡大接種枠の約5,000人の年長集団（接種時高校1, 2年生）も同じStudy Period＝4

でくられ、接種時中学1、2年生集団と識別不能になっている(本稿Table 1参照)。

八重・椿論文のモデル3はStudy Periodで調整をしており、これは接種暦年と1対1関係にある(Study Period=2015-接種年)ので、接種暦年についてのモデルともいえる。それを拡張した(Study Period 1-9を追加した)椿論説のTable 1のオッズ比は、接種暦年2006年から2015年までの10年間の接種者のオッズ比と見ることが出来る。こう考えると、椿論説のTable 1は接種暦年の解析であり、鈴木・細野論文のサブグループ解析Iのコホート2-5の解析とコンセプトは近い。違いのひとつに年齢調整があるが、残差年齢で新たに調整した同時調整モデルは、「接種暦年と年齢についての解析」という点ではサブグループ解析Iと一致している。その意味では椿論説まで来てようやく鈴木・細野論文のコンセプトに追いついた形で、八重・椿論文のモデル3は不完全な形であると、少なくとも椿氏は考えている。であれば、サブグループ解析Iの存在下で、不完全なモデル3(八重・椿論文)を提示する意義が問われることになる。

ここで鈴木・細野論文のサブグループ解析Iの解析と、椿論説の同時調整モデルを比較する。サブグループ解析Iでは、24症状の5層の結果が鈴

木・細野論文のTable 5に120個のオッズ比としてまとめられているが、有意に高いオッズ比は2つのみで、最高値は「物覚えが悪くなった」の2.17である。これは時間概念の解析サブグループとして最も論理的で理解も容易なものと思われると同時に、重点接種年齢のオッズ比のすべてでもある。極めて重要なのは、この120のオッズ比は、層別解析によって算出されたものであり、一次式の推計や交互作用項を含まないことだ。外挿や他の層からの影響もなく、その層単独のシグナルの検出も可能である。一方で、椿論説の同時調整モデルは、全データをひとつの推計式でまとめたもので、回帰式的前提に従って推計される。直接計算で求めた層別解析のオッズ比の最大値は「物覚えが悪くなった」の2.17であったが、同時調整モデルについては、同じく「物覚えが悪くなった」に対する残差年齢=5、Study Period=0のオッズ比は94.5、「簡単な漢字が思い出せなくなった」に対する残差年齢=5、Study Period=9のオッズ比にいたっては127.9と、同一データの解析としては、「荒唐無稽」と思われるレベルになっている(Table 3)。実データからの層別解析による仮定のないオッズ比(最大値2.17)と、交互作用項や一次式を含むモデルから推計されたオッズ比にここまでの乖離があれば、「モデルに問題あり」

Table 3 Example of inappropriate analyses and biased odds ratio (highest when there are multiple odds ratios)

論文・論説 \ 症状	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	物覚えが悪くなった
鈴木・細野論文(名古屋スタディ) <sup>1)</sup>	0.70	0.73	1.00
八重・椿論文 <sup>2)</sup>			
• Study Periodで調整	1.13	1.00	1.23
• 交互作用考慮下の下位項の不適切な扱い	4.37	2.82	3.59
八重論説 <sup>9)</sup>			
• Sensitivity analysisに層の交互作用項を投入	6.15	1.89	3.92
椿論説 <sup>11)</sup>			
• 赤池情報量規準による最適モデル(3次交互作用まで考慮)	2.39	127.9	94.5

という結論になるのは当然だろう。

この解析において、接種者に対して接種暦年ごとに適切な非接種対照を設定することになるが、同年齢非接種者をおいてほかには想定できない。例えば、椿論説で、「彼らのアイデアとStudy Periodには本質的差異はない」とした研究<sup>17)</sup>でも、鈴木・細野論文のサブグループ解析Iと同様、同年齢の非接種対照が選択されている。同年齢という重要な要因が異なる以上、差異はあるとみるべきだろう。くり返すが、Study Periodを揃えるということは、接種者と非接種者の年齢対応を崩すということに他ならない。

Study Periodはもともと接種以前の症状は因果関係によらないので削除するというコンセプトから発案されたものであり、「接種以前の症状は因果関係によらない」ということ自体は正しい。しかし、この除外ができるのは接種者のみであり、非接種者には接種時点という情報がないので、前後関係の判定そのものができない。この不均衡は情報バイアスの原因となり比較妥当性を強く損なう。鈴木・細野論文では、サブグループ解析IIとして、重点接種年齢に限った対象と非接種対照について、初回HPVワクチン接種の年以前に発症した症状を有する者を除外した。この除外方法は、ワクチン接種の有無に関係なく行われ、比較妥当性を保持しながら行われている。鈴木・細野論文の主結果と、このサブグループ解析IIの症状発症に対するオッズ比は大きく変化していない。また、サブグループ解析IIの結果と、八重・椿論文のStudy Period調整解析（モデル2）は、同じ目的で行われた解析と考えられるが、結果に大きく乖離があることも、Study Periodの不適切性を表している。後発の八重・椿論文には、この齟齬に対する考察が必要と考えるが、八重・椿論文は、鈴木・細野論文のサブグループ解析IIにはまったく触れていない。

### 3.3 「Frailty bias」の影響は限定的である

病者除外バイアス、健康接種者バイアスとも呼ばれる frailty bias の影響について、鈴木・細野

論文での検討が不十分とあるが、考察で frailty bias の名前をあげて、その影響は相対的に小さいだろうと述べており、批判は当たらない。これは解析の問題ではなく解釈レベルの問題なので、この影響が大きいと思えば、それを定量的に立証する必要があるのは八重・椿両氏だ。このバイアスの影響が小さいと思われる2013年接種においても、有意に高いオッズ比は「物覚えが悪くなった」の2.67のみである（鈴木・細野論文Table 5）。市販後研究の背景の不揃い問題は frailty bias を含め必発する。それを含めてもワクチンの副反応が検出されるという仮説で始められた研究であったはずだ。また、frailtyの交絡については、frailtyの24症状に対するリスクの大きさと frailty とワクチン接種の関連の強さの双方に依存するが、ワクチンの24症状へのオッズ比の多くが1を下回っているため、ワクチン接種の判断が frailty のみによると仮定しても、frailtyのリスクのほうがワクチンの効果より大きいということになる。現実的にワクチンの接種判断が frailty のみによることはないし、frailtyがその後の24症状の発生の主要因ということも考えにくく、frailty biasの影響は限定的なものとする。いずれにせよ、frailty biasは八重・椿論文の主眼ではなく、これを目的に書かれたものではないだろう。その後の論説でもこの話題は大きく扱われていない。

### 3.4 八重・椿論文の意図

ここまで、八重・椿論文でなされた鈴木・細野論文批判は、新しく論文を書く理由になっていないことを示した。さらに、椿氏の最新のモデルは、Study Periodと年齢の同時調整というものだが、解析の妥当性はともかくとして、接種暦年と年齢を考慮することは、既に鈴木・細野論文のサブグループ解析Iで行われている。よって、鈴木・細野論文の存在下で八重・椿論文を新たに書く論理的必要性は全く存在しない。サブグループ解析Iはモデルを使用しない層別の実際の値であり、モデル3とこれだけ結果が異なるのは、モデル設定に何らかの問題があるのは明らかだ。これまで述

べてきたことから Study Periodの問題点は正当なものであり、八重・椿両氏に説明責任があるが、Study Periodの正当性については議論されていない。

Study Periodへの言及は、八重論説の Table 1 (鈴木レターに対する両氏のレターでの回答) に「なお接種群と非接種群での Study Periodの長さの系統的違い（接種群のほうが短い傾向）の存在については鈴木氏のご指摘のとおりである」とあり、「系統的違い」の存在を認めているが、これが情報バイアスと同義<sup>12)</sup>であることは認識していないのだろうか。Study Periodは年齢を介したバイアスなので、その方向や大きさも年齢の交絡効果に依存するので、「オッズ比の推定値を上昇させる方向に働いたとは必ずしも言えないと考える」という記述で Study Periodの正当化はできない。その一方で、Study Period調整により24症状のうち23症状でオッズ比が上昇していることも事実である。いずれにせよ、両氏に必要なのは、なぜ系統的な違いが許容されるのか」についての論理的な説明である。

### 3.5 ここまでの八重・椿両氏の議論の展開方法への批判

Study Periodを中心に方法論的な批判を述べてきたが、ここでは八重・椿両氏の論文の書き方や論文・論説の発表の姿勢について疑問を呈す。方法論の検討でも触れたとおり、両氏のワクチン効果に対する解析や解釈は場当たりの、継続性、一貫性がないことは重大な問題だ。年齢調整ひとつとっても、八重・椿論文ではページを割いて批判していたのに、椿論説では「年齢調整の必要性を否定していない」と複数回延べ、「本来検証が必要」というスタンスだ。しかし、自ら行った Study Periodと年齢の同時調整では、年齢調整の検証は行っていない。

両氏が自らの論文の結果に対して、その後の論説で「適切ではない」、「ミスリード」と第三者的な書き方をしていることにも強い違和感を覚える。不適切やミスリードがあれば、まず謝罪、そ

してどこに問題があったのかの検証であろう。そういう真摯な態度がないことが、JJNSへの報告の不在という不誠実にそのままつながっていると筆者は考える。

最大の問題は八重・椿論文のモデル3の妥当性だ。ここでもっとも高いオッズ比が観察されたのは、「簡単な計算ができなくなった」の4.37 (95%信頼区間：1.63－11.61) であるが、このことについて、八重論説<sup>9)</sup>では「このような値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、慎重な解釈が求められることは言うまでもない」(491ページ、下線は筆者)、椿論説では「生産者危険2.5%のシグナルは消失した」(497ページ、下線は筆者)としている。これはJJNSの八重・椿論文のモデル3の結果は適切ではないと両著者が別々の観点から述べているということだが、JJNSには何の動きもない。このような訂正や修正は本来発表誌ですべきことであり、このような重大な変更であればオリジナルの論文は自ら取り下げるべきである。筆者が求めているのは Study Periodの妥当性に関する回答であり、Study Periodの妥当性を前提とした新しい解析ではない。筆者は Study Periodに妥当性はなく、八重・椿論文は取り下げるべきだと一貫して主張している。

### 3.6 今後の展望

2021年11月、厚生労働省健康局長通知により HPV ワクチンの積極的勧奨が再開し、2022年度からは定期接種対象者への個別通知による接種勧奨が行われている。勧奨再開の理由について厚労省は「安全性について特段の懸念が認められないことが確認され、接種による有効性が副反応のリスクを明らかに上回ると認められました」としている<sup>18)</sup>。安全性に関する国外のエビデンスは数多くあるが、国内の唯一の大規模分析疫学研究として名古屋スタディの果たした役割は大きいと考える。また、ワクチンの有効性とのバランスも重要な観点である。厚労省が勧奨再開にあたり今後の継続を重要視したのは、安全性評価、接種後症状

の診療実態把握と体制強化、地域の支援体制の充実、ワクチン情報提供の充実の4つであるが、いずれも勧奨再開にあたっては必要な観点であろう。非勧奨期間対象者のキャッチアップ接種、9価ワクチンも公費接種と2回接種での完了など、接種率向上に向けた努力も行われている。

一方、2016年7月に、全国の15～22歳の女性63人が、国と製薬会社2社に損害賠償を求め、東京、名古屋、大阪、福岡の各地方裁判所に一齐提訴した。提訴から6年以上が経過した現在も上記4地裁で係属しているが、国は昨年、安全性に問題はないとして接種を促す「積極的勧奨」を再開した。2023年5月、東京訴訟で池田修一信州大学名誉教授の証人尋問がなされた<sup>19)</sup>。体の痛みや記憶障害などは、既知の疾患では説明のつかない特異性があり、「ワクチン接種による神経障害」であると証言した。しかし、副反応疑いの諸症状についてのメカニズムが不明であるからこそ、疫学調査・研究がなされてきたわけで、基礎研究からの断定的な物言いは、疫学者として違和感がある。言うまでもないが、疫学研究は知見を積み重ねてきていて、これまでに安全性についてのエビデンスが構築されている、また、東京訴訟での2人目の専門家証人として、統計数理研究所名誉教授の椿広計氏の証人申請がなされ、採用された<sup>19)</sup>。Study Periodを使用した解析は、ここまで述べて来たとおりの妥当性がない。因果関係はなくともワクチン接種後の症状で苦しんでいる人は存在する。妥当性のない研究で偽りの因果関係を示唆しても、そこに真実はなく治療法にもつながらない。時間は有限でさかのぼれず貴重なものである。八重・椿論文は早急に妥当性の判断を下すべきで、意味のない議論に時間を費やすべきではないと強く思う。また、この傾向を受け、国や製薬会社がワクチン開発に対して消極的になることも懸念される。かつてはワクチン開発の先進国だったわが国が新型コロナウイルスに対しては諸外国に後れを取っていることについても無関係とはいえないだろう。

#### 4. 終わりに

八重・椿論文の鈴木・細野論文に対する年齢調整批判と交互作用の検討の不在の指摘は完全に誤りである。年齢調整は必要不可欠であり、接種暦年と年齢の両者についてワクチン接種との交互作用の検討を行っていることは本稿で述べた。鈴木・細野論文への批判すべてを明示的に撤回する責任が八重・椿両氏にはある。

鈴木論説<sup>10)</sup>は、「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、識者による不適切な判定である」と結んであるが、椿論説ではStudy Periodを用いた新たな解析を発表し、不適切性は拡大している。判定に必要な条件は揃っており今後の展開を注視する必要があるが、「臨床評価」誌にはその場を提供してもらいたい。「がん予防」を阻止する動きは命の問題であり、原告女性の貴重な時間の浪費の問題でもある。中途半端な議論は許されない。

#### 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) 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 2023 July 5]. 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 [cited 2023 July 5]. 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 ; e12258 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12258>
- 4) 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 ; e12309 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12309>
  - 5) Yaju Y, Tsubaki H. 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 ; e12275 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12275>
  - 6) Yaju Y, Tsubaki H. Authors' response to 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 ; e12310 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://doi.org/10.1111/jjns.12310>
  - 7) Holzemer W. Editor's reply to the letter to the editor of Dr. Suzuki. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; e12282.
  - 8) Holzemer W. Editor's reply to the letter to the editor of Dr. Suzuki. *Japan Journal of Nursing Science*. 2019 ; e12312.
  - 9) 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 2023 July 5]. Available from : [http://cont.o.oo7.jp/49\\_3/p483-98.pdf](http://cont.o.oo7.jp/49_3/p483-98.pdf)
  - 10) 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 [cited 2023 July 5]. Available from : [http://cont.o.oo7.jp/50\\_1/p77-85.pdf](http://cont.o.oo7.jp/50_1/p77-85.pdf)
  - 11) 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 [cited 2023 July 5]. Available from : [http://cont.o.oo7.jp/50\\_4/p485-505.pdf](http://cont.o.oo7.jp/50_4/p485-505.pdf)
  - 12) Last JM, editor. Spasoff RA, Harris SS, Thuriaux MC, associate editors. *A dictionary of epidemiology, 4th ed.* International Epidemiological Association. New York : Oxford University Press ; 2001 [cited 2023 July 5]. Available from : [https://pestcontrol.ru/assets/files/biblioteka/file/19-john\\_m\\_last-a\\_dictionary\\_of\\_epidemiology\\_4th\\_edition-oxford\\_university\\_press\\_usa\\_2000.pdf](https://pestcontrol.ru/assets/files/biblioteka/file/19-john_m_last-a_dictionary_of_epidemiology_4th_edition-oxford_university_press_usa_2000.pdf)
  - 13) 隈本邦彦. “名古屋スタディ”という疫学研究は存在しない 自由記載欄にこそある真実に目を向けるべきである. 社会臨床雑誌. 2021 ; 28(3) : 35-48 [cited 2023 July 5]. Available from : [https://www.jstage.jst.go.jp/article/shakairinsho/28/3/28\\_6/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/shakairinsho/28/3/28_6/_article/-char/ja)
  - 14) 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 [cited 2023 July 5]. Available from : [https://www.jstage.jst.go.jp/article/shakairinsho/28/3/28\\_13/\\_pdf/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/shakairinsho/28/3/28_13/_pdf/-char/ja)
  - 15) 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 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://www.hpv-yakugai.net/app/download/8054335554/210122+nagoya-study.pdf>
  - 16) ビジネスリサーチラボ. ターン 有加里ジェシカ. 交互作用とは何か; 2022年6月6日 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://www.business-research-lab.com/220606/>
  - 17) Thomsen RW, Öztürk B, Pedersen L, Nicolaisen SK, Petersen I, Olsen J, Sørensen HT. Hospital records of pain, fatigue, or circulatory symptoms in girls exposed to human papillomavirus vaccination: Cohort, self-controlled case series, and population time trend studies. *Am J Epidemiol*. 2020 ; 189(4) : 277-85 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274189/>
  - 18) 厚生労働省. HPVワクチンに関するQ&A 問6-2. 予防接種対象者への積極的な勧奨が差し控えられている状態が終了したのはなぜでしょうか? ; 最終更新日2023年4月1日 [cited 2023 July 5]. Available from : [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hpv\\_qa.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/hpv_qa.html)

19) HPV ワクチン薬害訴訟全国弁護団. HPV ワクチン薬害東京訴訟期日 (池田先生証人尋問) が開催されました; 2023 May 29 [cited 2023 July 5]. Available from : <https://www.hpv-yakugai.net/2023/05/19/tokyo/>

(投稿日 : 2023 年 7 月 7 日)  
(受理日 : 2023 年 10 月 23 日)  
(公表日 : 2023 年 11 月 13 日)

\* \* \*