

2018年8月8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』に対する回答

名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 教授  
鈴木貞夫

### 1. はじめに

私は疫学研究者（以下、疫学者）なので、研究者のルール、取り決め、習慣などに従って仕事をしている。今回、薬害オンブズパーソン会議（以下、会議）による「鈴木貞夫論文についての見解（以下、見解）」(1)が、ネット上に公開された。名指しでの見解であるため、これに答えることが期待されているように思うが、これは科学者にとる標準的な手順ではない。最初にそれを説明しておきたい。

論文「No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study（以下、鈴木論文）」(2)は、査読を受けて採択され、科学雑誌「Papillomavirus Research」に掲載された。このような手続きを経て出版された論文に反論があるときには、レターといわれる短報にまとめて当該雑誌の出版社にあてて投稿するのが、疫学研究を含めた医科学分野では一般的である。レターは資格などを必要とせず、誰でも出すことができる。投稿されたレターは出版社が査読し、採択されたものは普通の論文と同様に出版される。また、その反論に対する著者の回答も同時に掲載されるのが一般的である。少し長くなるが、実際に起きた例をここに掲げて、「科学者にとる標準的な手順」について説明したい。

2015年10月、「Epidemiology」誌に岡山大学の津田敏秀教授らにより、福島で日本の平均的な罹患率の20～50倍の小児の甲状腺がんが発生しているという論文「Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014（以下、津田論文）」(3)が掲載された。疫学者として看過できる内容ではなかったのに、読んだ日のうちに「比較妥当性のない外部比較は誤解を招く」という方法論的な問題点についてレターを書き、翌日、出版社にあてて投稿した(4)。翌々日には査読が通り、最終的に世界中からレターが7本つくという異例な事態となった。ひとつの観点でのレターは1本なので、津田論文には7つの観点から問題点が指摘されたことになる。それに対して津田教授の短い回答(5)が掲載されたが、7つの疑問すべてに答えるものではなく、不十分であった。これ以降のレターのやり取りは行われていないが、査読のあり方と科学的討論についての健全な例であったと捉えており、これが科学の場での反論のあり方と考える。

さて、ここで鈴木論文であるが、出版から5か月以上が経過した現在、査読のあるレターや反論の論文の出版も、出版後に問題が発覚したときに雑誌の出版社が行う「採択取り消し」処分も行われていない。これは、現時点では科学の領域において鈴木論文に問題なしと受け入れられていることを示している。科学の議論なら反論は科学のルールに則って行われるべきで、その基準は「専門家による査読」である。この過程を経ない反論に対し、科学者は答える必要はない。ただ、今回は科学者でない視点での疑問

や問題点と思われることに回答することには一定の意義があると考えたため、この文章を書くこととした。

個々の指摘に答える前に、総論的な観点からもうひとつ述べておきたい。それは疫学という学問体系とわれわれの「立ち位置」に関することである。

研究を始める前に結果は分からないし、特定の結果が出て（または、出なくて）は困るようなら、研究はすべきでない。この研究は、関連があってもなくてもその後議論や論争が起きることは容易に想像され、ふたを開けるにはかなりの決断力が必要だったと考える。その意味で、市長のリーダーシップや名古屋市の姿勢は高く評価されるべきである。われわれはワクチン問題の専門家ではないが、分析疫学がなされていないことに問題意識はあったし、この研究をやるとしたら、「実際のところ、オッズ比（相対危険度）はいくつか？」ということに最も興味があった。オッズ比がいくつになると、その結果に従って次の行動を決めるのが疫学者である。データを慎重に集め、比較可能な形でまとめ、妥当性の高い解析をして、理詰めと蓋然性の高い推論で結論するのが疫学的方法であり、われわれの仕事であると考えている。事前から特定の立ち位置があり、それに従って結果を操作したということはない。

ここからは個々の批判、疑問について番号に従って回答する。

## 2. 因果関係を推論するには適さないという指摘について

この指摘をするなら、「結果公表前」にするのが科学的態度である。会議がはじめてこの指摘をしたのは速報が公表された2015年12月の『「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（6）』においてである。研究デザインの根幹に対する問題なので、研究結果と関係なく指摘は可能であるが、速報の公表時点までにはそのような指摘はなかった。

一方、われわれの側のことを書くと、研究委託を引き受ける条件のひとつが、「分析疫学（関連について検討できる研究デザイン）」を行うということであった。ワクチン接種（要因）のあり・なし、症状（アウトカム）のあり・なしのクロス集計が可能なデザインであれば、相対危険度のひとつであるオッズ比が計算でき、関連についての検討が可能となる。しかし、研究デザイン上不可避の、あるいはこの研究に固有な問題点が潜在することも事実である。それについては、鈴木論文の「討論」の部分で研究の限界として列記し、すべてを検討したうえ、その影響が大きくないということを述べないと査読は通らない。会議が①～⑦であげた点はほとんどが鈴木論文に記載されており、検討の上、その影響が結論を曲げるほどのインパクトはないと考察したものである。

- ① 回収率が十分高くない場合に生じる選択バイアスの話である。これはこの種の疫学研究の最大の欠点であり、本質的な意味での解決は不可能である。つまり、この状況で「選択バイアスの程度がわかる」ということは、真の結果と得られた結果の差がわかるということにはほかならず、これは真の結果がわからないことには答えられない。そして、真の結果がわからないから研究をするのである。選択バイアスについては、とりあえず「ないもの」と棚上げして解析したのちに、選択バイアスの生じる可能性についての見解を

述べるのが疫学研究の一般的な方法である。今回は、保護者の記入を可とした上で、「記入を本人だけに限った回収率はもっと低かったし、記入者の情報はとってある」ということから、本人記入のみの解析と今回の解析を比較し、本質的な差異がないことを一応の根拠としている。もちろんこれは一種の「傍証」であるが、本質的証明ができないことの原因についてはすでに述べた。

- ② 同じく選択バイアスの話であるが、会議はその方向性について、根拠を示すことなくオッズ比が低くなる方への可能性を述べている。数学的な意味でのバイアスの方向性は決まっておらず、鈴木論文でも特定の方向への可能性については述べていない。選択バイアスの話は①で述べたので繰り返さない。
- ③ 記入者による回答のばらつきについての疑問である。アンケートにこの項目を入れたのは、ひとつは保護者の記入でも回答可能にして回収率を上げるため、もうひとつは交絡の補正に情報が必要なためである。鈴木論文で示したとおり、記入者のばらつきは結果と交絡しておらず、したがってそれで調整も行っていない（してしなくても同じ結果である）。結論として記入者は結果に影響を与えていない。
- ④ この研究は自覚的な症状をアウトカムとした「全数調査」なので、そもそも医師の診断は想定していないし、必要もない。疫学研究にはいろいろなデザインがあり、固有の長所と欠点を持っている。唯一無二の最高の疫学研究がただひとつあるわけではなく、研究デザインによらず結果が一致した場合、エビデンスはより確かなものになると考えられる。このことを疫学的には「一貫性（consistency）」といい、因果関係を語る上で重要な事項である。この研究では因果関係は認められなかった。
- ⑤ 会議の指摘する年長者の回答の正確さが問題であれば、若年者の解析を参照すればよい。実際、それは鈴木論文のグループ解析で行っており、若年者の解析でも薬害を思わせる結果は出ていない。そもそも、長期間といっても数年のことであり、その回答の正確さが大きな問題になるとしたら、調査票による疫学調査は行えない。交絡因子としての年齢は重要なので調整した。
- ⑥ この指摘は正しいと考えており、鈴木論文でも考察している。何が起きたかについて、われわれが最も蓋然性の高いと思う解釈は、「ワクチン接種・非接種を自発的に決めた体調に差のある集団で、接種の有無別に現在までの症状の発生率を調べたら、全体的に接種集団のほうが多少低いという結果となった。ワクチンの害があるとしても、もともとの体調の差を覆すほどの影響はなかった」というものである。
- ⑦ 解析総数が約 3 万であるため、非常に稀な症状の検出力がないことは事実である。しかし、稀で重篤な症状の裾野に、その症状の軽度、中程度なものが一定数存在すれば検出は可能である。研究結果からワクチンが多くの接種者に広く症状を起こすということは否定的であり、因果関係があるとしても、非常に低い確率で重い症状が出現するというものだけに限定される。なお、非常に頻度の低い症状の数より、将来予防可能な子宮頸がん死亡の推計数のほうが多いことも併せて指摘しておきたい。

会議から示された 7 つの小項目についての回答は以上である。われわれの行った解析は標準的なもの

で、解釈も論理的なものであると考えている。これらを含め、疑問や反論が査読のある科学雑誌に掲載されたら、鈴木論文の執筆者として、真摯に回答する準備があることを述べておきたい。

### 3. 年齢調整について

まず、年齢の調整（補正も同義）は標準的な解析法である。年齢調整をしなくて問題になることはあっても、年齢調整をして問題になるケースは思いつかない。事実、鈴木論文の査読のやりとりのなかで、年齢調整が問題になったことは一度もなかった。逆にこの状況で年齢補正をしていなかったら、査読意見がつくケースであろう。年齢調整の根拠は「交絡（後述）があるから」と書けば十分であることは、疫学者なら賛同してもらえらると思う。交絡があれば多変量解析で調整するのが一般的で、多変量解析を行う最も大きい理由は交絡の調整である。この状態で年齢調整しない解析を結果として出すことは、「交絡のある間違ったオッズ比を最終結果として出す」ということであり、それは科学的態度とはほど遠いものである。

交絡と調整について、「足が冷たい」の症状ありのオッズ比を例にとり、図表を用いて説明する。生まれ年度（以下、年齢と読み替える）でグループに分けた場合、表に示したように7行のグループができる。緑の部分が各セルの年齢別人数を表している。オッズ比は $(a/b) \div (c/d)$ で計算できる。たとえば、1994年度生まれであれば、 $(530/3,018) \div (92/401) = 0.77$ である。各行のグループ内はすべて同学年であり、行内の解析では年齢の影響は受けない。つまり、年齢ごとにひとつずつ算出される7つのオッズ比はどれも年齢の影響はなく、0.67~0.87の比較的狭い範囲に分布した。この7つのオッズ比をひとつにまとめて全体の値として提示するとき、表の最下段の黄色部分の合計の数値を使ってオッズ比を計算すると、 $(2,508/18,077) \div (1,144/7,873) = 0.95$ となる。これはどの年齢のものより高く、明らかに不合理である。この不合理な現象を「交絡」といい、交絡の影響を除去する手段のひとつが調整である。図でも同内容を示すが、年齢の層別解析のオッズ比（空色）に対し、単変量解析では不当に高いオッズ比（紺色）が観察される。ロジスティック多変量解析で年齢調整したオッズ比 0.79（ピンク）は、年齢別解析から見て妥当な数値になっている。これで年齢調整をしないことの不合理が理解されよう。

表 生まれ年度ごとの解析と全体解析（単変量解析）のオッズ比と95%信頼区間

生まれ年度	平成	接種者		非接種者		合計	不明	総合計	オッズ比	(95%信頼区間)
		症状あり a	症状なし b	症状あり c	症状なし d					
1994年	6年	530	3,018	92	401	4,041	20	4,061	<b>0.77</b>	(0.60 - 0.98)
1995年	7年	477	3,239	76	345	4,137	40	4,177	<b>0.67</b>	(0.51 - 0.87)
1996年	8年	419	3,280	68	379	4,146	31	4,177	<b>0.71</b>	(0.54 - 0.94)
1997年	9年	458	3,277	96	561	4,392	37	4,429	<b>0.82</b>	(0.64 - 1.04)
1998年	10年	350	2,778	157	1,083	4,368	50	4,418	<b>0.87</b>	(0.71 - 1.06)
1999年	11年	215	1,891	245	1,773	4,124	37	4,161	<b>0.82</b>	(0.68 - 1.00)
2000年	12年	59	594	410	3,331	4,394	29	4,423	<b>0.81</b>	(0.61 - 1.07)
合計		2,508	18,077	1,144	7,873	29,602	244	29,846	<b>0.95</b>	(0.89 - 1.03)

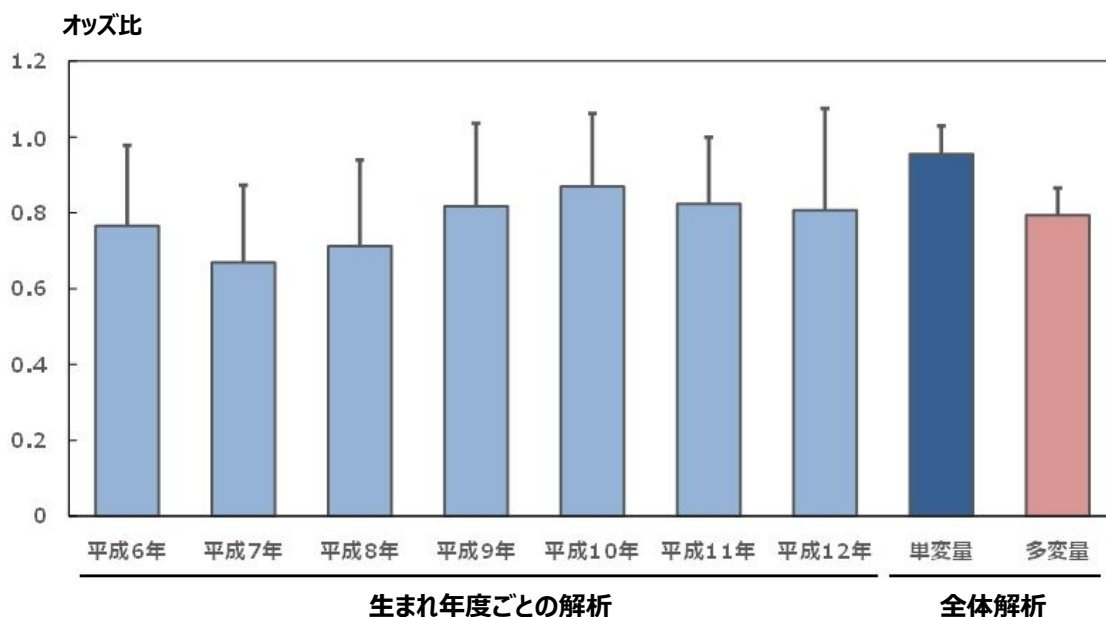


図 生まれ年度ごとの解析と全体解析（単変量・多変量解析）のオッズ比と95%信頼区間

#### 4. 接種群のほう有意に発症率が低いという点について

(1) オッズ比の全体的な低値が、おそらく「非接種者のほうが、もともと体調や健康状態がよくないこと」に起因し、接種率が高い初期でとくにそれが顕著であることは、鈴木論文で述べているとおりである。接種、非接種は本人の意思で決められるものなので、このような結果はあり得ることで不合理とは考えていない。その条件下で、ワクチンとそれぞれの症状が、この「もともと体調の差」を超える関連を持っていなかったということである。薬害であれば、症状は体調にかかわらず、接種者で高率に現れるはずであるが、それは今回観察されていない。このことが因果関係を否定する根拠となっている。

(2) そもそも薬害には「因果関係」があるはずなので、もし薬害があれば症状の発生が純粹に増えるという現象が根底にあるはずである。したがって、症状が重層的に現れるなら、個々の症状も増えているはずだが、それは認められなかった。また、重層的な症状があるなら、症状の合計数も増加するはずであるが、それも認められなかった。(1)で述べたとおり、接種の有無と体調とは関連があると思われるが、それを大きく超えて悪影響が出るのが薬害であると考えている。しかし、そのような結果にはならなかった。

また、時間的な関係についてであるが、非接種者には接種時間（観察開始時点、ゼロ時間）がないため、ゼロ時間に関する同等な比較ができないので解析には工夫が必要である。ただ、症状があれば、それは純粹な増加であるので、時間軸をどのようにとってもある程度の増加は観察できるはずである。今回、その傾向は認められなかった。

#### 5. 恣意的な考察について

すでに書いたとおり、研究者が特定の立ち位置に縛られるのは好ましいことではない。科学は現在までの

知見に新しい研究論文の結果を加えてエビデンスを構築していくものである。われわれの研究前からの興味はもっぱら「オッズ比はいくつか」という点にあり、データに誠実に向かい合い、解析をした結果がすべてで、どうい結果が出て困ることはない。そういう意味で、われわれは「恣意」はないし、その必要もない。

(1) ここで問題になっているのは、薬害としての HPV ワクチンの作用であり、それは症状についての高いオッズ比により示される。薬害研究ではオッズ比の高低に対する解釈は対称ではなく、1 より高ければ薬害を示唆するが、1 より低いオッズ比をワクチンの症状予防効果のためとは通常考えない。したがって、低いオッズ比について「有意に低い」という書き方はしていないが、それは論文のわかりやすさを優先した書き方であり、不合理な結果を隠そうとしたわけではない（低いオッズ比について「不合理」とは考えていないことはすでに述べた）。また、低いオッズ比が観察された理由についての考察は鈴木論文で行っている。

(2) 疫学では、要因とアウトカムの間に関連があった場合、それがどのような理由によるものか、考えられるシナリオを複数考え、そのなかから蓋然性の高いものを採択する手続きをとる。計画段階で自分の想定するシナリオで関連が導かれているかどうかを識別できるデザインにすることが優れた研究の条件となっている。今回、アウトカムを、症状発症の有無（以下、発症）、症状による病院受診（以下、受診）、現在もいつも症状がある（以下、現症状）の3つ設定したのは、それぞれの結果のパターンによる考察ができるようにするためである。また、全アウトカムに対し、接種のタイミングより早く出たと考えられる対象を削除した解析（以下、早期症状削除解析）も行っている。3つのアウトカムすべてで早期症状削除解析のほうが全体解析より高いオッズ比を示せば、感度の高い早期症状削除解析の結果の妥当性がより高いと考えられ、その結果を採択すべきである。しかし実際には、アウトカムのうち、「発症」と「現症状」については、早期症状削除による差は観察されず、「受診」のみでより高いオッズ比が観察された。

「受診」でオッズ比が高い理由について、A、B、Cの3つのシナリオを考えた。A：HPV ワクチン接種者は、医師の診断・治療を要する相対的に重度の症状が多かった。B：ワクチン接種者ではワクチン接種と症状との間の因果関係について心配したため医療機関を訪れた。C：受診した人は 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た。このうち A であれば、症状が重い「現症状」も同時に高いオッズ比が観察されると思われるが、そのような結果は出しておらず A は否定的である。また、全体解析でも「受診」は「発症」より高いオッズ比を示すものが多く、その点でも B を示唆していると考えた。このように、シナリオについての蓋然性を判定する理由と根拠は鈴木論文に書いてあり、査読者がそれに納得したから論文が採択されたのである。少なくとも今回の研究から、B を論理的に除外することはできない。

これは重要なことであるので、わかりやすい例を挙げると、小学館発行の「ビッグコミックスピリッツ」に掲載された「美味しんぼ」2014年22・23合併号の第604話「福島の実実その22」において、主人公の山岡士郎が「鼻血が出た」という理由で病院を受診しているが、この程度の鼻血であれば「放射線被曝との関連を疑って」でなければ受診しないだろうし、実際、医師と因果関係についての会話をしている。これと同じことが HPV ワクチンでも起こって、その結果「受診」のオッズ比のみが上昇したのだと考える。

(3) 会議が見解で示した「調査の限界や鈴木論文の根本的欠陥」としてあげた項目はすべて説明がつき、インパクトの大きいものはなかったと考える。確かに、疫学研究で個々の事例について、ワクチンの関与を完全に否定することはできない。しかし、ワクチン接種と症状の間の関連、あるいは疫学的因果関係は否定的であったことを述べてきた。ここでは薬害における因果関係とオッズ比の大きさについて記す。

因果関係を考える上で、要因がアウトカムに対して必須かどうかは重要である。たとえば、結核など感染症の罹患に原因病原体は必須であり、アウトカムの発生は完全に要因に由来する。このようなとき、要因なしのアウトカム発生はゼロなので、相対危険度は計算上無限大になる。一方で要因の存在が必須ではない因果関係も存在し、その場合オッズ比は有限の値をとる。そのときは要因がどの程度アウトカム発生の原因となっているかを考える必要がある。

たとえば、タバコと肺がんは因果関係があり、タバコが肺がんの原因のひとつである旨がタバコのパッケージにも記載されているが、肺がん罹患にタバコは必須ではない。喫煙の肺がん罹患に対する相対危険度が5であったとすると、それは非喫煙者に対して喫煙者は5倍の肺がんの罹患リスクがあることを意味しており、非喫煙者1に対し、喫煙者では5の肺がん罹患があるということである。喫煙者集団でも非喫煙者集団と同程度にタバコと因果関係を持たない肺がんも存在すると考えるのが合理的で、喫煙者の肺がん5のうち1はタバコと関係ない肺がんと疫学では考える。すなわち喫煙者の肺がんでも1/5の20%でタバコと無関係な肺がんが発生していることになる。オッズ比が5と比較的大きい場合でもそれ以外の要因からのアウトカムが一定割合生じる。もうひとつ重要なのは、その20%が誰かの判断はできないという点である。今回有意になった関連の最大値のオッズ比は、月経量の異常による受診の1.43であったが、このうちワクチンに起因しないのは、 $1/1.43 = 69.9\%$ あり、ワクチンの関与分は30.1%と低い。

要因とアウトカムの関連が強く、特異的なとき、オッズ比は高くなる。特に薬害ではこの特徴が強く、サリドマイド（催奇形性）もキノホルム（SMON）も疫学調査から因果関係が明らかになっている。HPVワクチンも有害作用があるなら疫学調査から明らかになると考えられるが、そういう結果は出ていない。「因果関係がないことが示唆された」という表現は上記の意味で用いた。

## 6. 利益相反について

ここで書いてあるのは、鈴木論文が掲載された科学雑誌「Papillomavirus Research」についての利益相反である。この雑誌の利益相反上の背景について、詳細に調査してから投稿したわけではなく、この話題についてコメントする立場にはない。ただ、少なくとも最後の段落にある「本調査の限界や解析の根本的欠陥」が存在しないことはすでに示した。われわれ科学者が近年強く求められる利益相反の開示は、言うまでもなく、科学者本人の利益相反の開示であり、鈴木論文にも記載したとおり、著者らに開示すべき利益相反はない。なお、この研究の必要経費（印刷代、郵送代、入力代など）は名古屋市が支払っている。われわれは、研究費は受け取ったが、いかなる意味でも「報酬」は一切受け取っていないことを付記しておく。研究費はすべて論文作成などに使用した。

薬害の可能性について警鐘を鳴らすことの意義は大きい。しかし、研究の結果、薬害がなかった、あるいはそのインパクトが大きくなかった場合、それを取り消すことや修正することも同じように意義があると考えている。会議には、この回答を読んだ上での科学的、論理的見地に立った次の行動を期待している。

以上

#### 資料

- 1) [http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/HPVnagoyachousa\\_suzukironbun\\_kenkai.pdf](http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/HPVnagoyachousa_suzukironbun_kenkai.pdf)
- 2) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300708>
- 3) [https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2016/05000/Thyroid\\_Cancer\\_Detection\\_by\\_Ultrasound\\_Among.3.aspx](https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2016/05000/Thyroid_Cancer_Detection_by_Ultrasound_Among.3.aspx)
- 4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4820660/>
- 5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844413>
- 6) <http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/nagoyasityousasokuhouikennsyo.pdf>  
(すべて 2018 年 8 月 8 日にアクセス)