

2019年2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(2)

－鈴木教授による「回答」について－

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4

AMビル 4階

TEL. 03-3350-0607 FAX. 03-5363-7080

yakugai@t3.rim.or.jp

<http://www.yakugai.gr.jp>

1 当会議見解と鈴木教授による「回答」

名古屋市が2015年に実施した「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」（以下、「本調査」という。）の解析担当者であった、名古屋市立大学鈴木貞夫教授による論文「No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study（HPVワクチンと日本の若年女性で報告されているワクチン接種後症状との間に関連性は無い：名古屋研究の結果）」（以下、「鈴木論文」という。）について、当会議は、2018年6月11日に「『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」（以下、「見解」という。）を公表し（※1）、その問題点を指摘した。

この見解に対する回答と題する文書（以下、「回答」という。）を、同年8月8日、鈴木教授が公表した（※2）。

当会議は、この「回答」により、「ワクチンと報告されている症状あるいは副反応との間に因果関係はないことが示唆された」とする鈴木論文の結論が誤りであることが、より明白となったと考える。

2 鈴木論文の「根本的欠陥」

当会議は、「見解」において、鈴木論文の「根本的欠陥」として、鈴木論文の年齢調整後の解析結果では、24症状中14症状で、接種群の方が非接種群よりも有意に発症率が低いという結果が生じていることを挙げた。HPVワクチン接種が症状に対して影響を与えていないとすれば、発症率に差は生じないはずであり、これほど多くの症状で接種群の方がより健康であるという差が生じるのは、明らかに不合理である。

「見解」では、このような結果が生じた原因として、

- ① 年齢調整をすることが不適切であった可能性、
 - ② もともと接種群と非接種群の健康状態が同様ではなく、非接種群の方が健康状態が悪い集団だった可能性、
 - ③ 上記①と②が重複してより顕著に偏りが表れた可能性、
- を挙げた。

3 接種群と非接種群の健康状態の差の影響を自認した「回答」

- (1) 「見解」の上記指摘に対して、「回答」は、「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」として、上記②の可能性を認め、「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」と述べている（回答 p.5）。

このように、もともと非接種群の方が健康状態が悪い集団だったということを認めた場合には、たとえ接種群に発症率の有意な上昇が認められなかったとしても、それがHPVワクチンと発症に関連がないためなのか、あるいはもともと非接種群の方が健康状態が悪かったためなのか、判断できない。したがって、この調査で発症率の比較を行っても、因果関係を判断することはできないことになる。

- (2) ところが、「回答」は、以下のように述べて因果関係を否定している。

「その条件下で、ワクチンとそれぞれの症状が、この『もともとの体調の差』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。」

「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。」
(回答 p.5)

しかし、「『もともとの体調の差』を超える関連を持っていなかった」ということは、言い換えれば、「もともとの体調の差」を超えない関連はあったかもしれないことを示している。つまり、「回答」では、仮に接種群と非接種群の健康状態に差がなかったならば、接種群の方が発症率が有意に上昇していた可能性があることを認めざるを得なくなっている。そのことは、「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」との記載（回答 p.3⑥）にも表れている。

それでもなお因果関係を否定したいがために、「回答」は、もともとの体調の差を大きく超えて悪影響が出るのが『薬害』だ、という独特な『薬害』の定義に基づく論理を持ち出している。これは、「因果関係の有無」の問題を「（鈴木教授の定義する）『薬害』かどうか」の問題にすり替えたものである。鈴木論文では、接種群における発症率の有意な上昇の有無をもって因果関係を判断しているのだから、有意な発症率上昇の可能性があるのであれば、その大小にかかわらず、因果関係は否定できないはずである。したがって、「回答」の論理では、鈴木教授の定義する『薬

害』であることは否定できても、因果関係は否定できない。

- (3) ところで、「回答」は、「薬害における因果関係とオッズ比の大きさについて示す」として、「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」と述べている（回答 p.7）。

しかし、鈴木論文には、「薬害における因果関係」などという言葉は全く出てこないし、「『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」ということを読み取ることもできない。このような説明は、批判を受けて考え出した後付けの理屈であることは明らかである。

「回答」が、通常の医薬品と有害事象との因果関係とは異なる「薬害における因果関係」というものがあり、「薬害における因果関係」が認められるためには通常よりも高いオッズ比が必要であるとしているのだとすれば、そのような「薬害における因果関係」という概念は、疫学において一般に認められたものではない。

HPVワクチンを接種すべきか判断しようとしている人が求めているのは、報告されている症状との通常の意味の因果関係があるかどうかに関する情報である。また、鈴木論文の読者は、そこで用いられている「因果関係」は、通常の意味の因果関係と理解している。鈴木論文が、鈴木教授独自の「薬害における因果関係」という意味で「因果関係」という用語を用いているのだとすれば、鈴木教授は論文を訂正する必要がある。

4 鈴木論文が採用した年齢調整の誤り

- (1) 「回答」による説明

上記のように、「回答」は、②もともと非接種群の方が健康状態が悪い集団だった可能性については自認したが、一方で、①年齢調整をすることが不適切であった可能性については否定している。

鈴木論文は、年齢だけを共変量として用いたロジスティック回帰分析モデルによる年齢調整を行っている。「見解」では、このような年齢調整を行うことが適切であることを示すデータの状態を確認できないと指摘した。これに対し、「回答」は、「足が冷たい」の症状ありのオッズ比を例にとり、年齢調整の妥当性を主張している。

たしかに、この「足が冷たい」という症状のデータ状態であれば、この年齢調整を行う必要性は一応説明できる。しかし、他の症状でも同様のデータの状態なのは、示されていない。

この点について、「見解」及び「回答」が公表された後に発表された、本調査の公開データを用いた別の研究者らの解析によって、本調査データのデータ構造は、鈴木論文が取った年齢調整を適用するのに適さないことが以下のとおり明らかにさ

れた。「回答」は、24症状の中から都合の良い1症状だけを抜き出して年齢調整の妥当性を主張するもので、きわめて不当である。

(2) 八重・椿による解析

八重ゆかり（聖路加国際大学准教授、薬害オンブズパーソン会議メンバー）及び椿広計（統計数理研究所名誉教授）が名古屋調査の公開データの解析を行った論文（※3）は、以下のように指摘する。

鈴木論文が用いている、ロジスティック回帰分析モデルによる年齢調整においては、データの構造が以下のようにになっていることが前提とされている。

- ① 年齢増加とともに症状経験割合が一樣に増加または減少するという傾向が認められること（線形性）
- ② 年齢の症状経験への影響が比較する2群間（接種群と非接種群）で類似していること
- ③ ワクチン接種の有無と年齢との間に有意な交互作用がないこと

しかし、本調査のデータは、①については、いずれの症状においても、年齢増加とともに症状経験割合が一樣に増加または減少するという傾向は認められなかった。②については、非接種群ではいくつかの症状において年齢と症状経験割合との間に弱い線形性の関連が認められたものの、接種群においてはいずれの症状でも線形性は認められないなど、年齢の症状経験への影響について2群間での類似性は認められなかった。③については、交互作用の検定によって24症状中18症状で交互作用が有意であった。（以上訳文 p.6）

これらの結果から、八重・椿は、「年齢だけを共変量として用いたロジスティック回帰分析モデルは本研究データに適合していないことを示している」と述べている（訳文 p.10）。

(3) 設楽・森川による解析

八重・椿論文と同様の指摘は、同じく公開データの解析を行った、第24回日本薬剤疫学会学術総会における設楽敏（株式会社ビーアイメディカル）及び森川敏彦（元久留米大学バイオ統計センター）によるポスター発表（※4）でもなされている。すなわち、設楽・森川の発表でも、総じて非接種群の症状発現オッズ比は年齢に対して増加していたが、接種群は年齢とともにやや増加する症状項目もあったが、多くは年度を通して大きな変動はなかったとして、上記の2群間の類似性が認められなかったことが示されているとともに、2つの症状項目において Gail-Simon 検定により質的交互作用が示唆されたことが例示されている。（【結果】）

そして、これらの結果から、設楽・森川は、「接種と年齢の交互作用を考慮しない年齢調整のロジスティック回帰分析の結果は、非接種群の症状発現率の増加に大きく影響を受けたと判断される」とし、「『論文』（注：鈴木論文を指す）ではロジスティック回帰分析により交絡因子である年齢効果を調整したとしているが、ミスリーディングであろう」と述べている。（【考察】）

5 因果関係を示唆する解析結果

以上から、「ワクチンと報告されている症状あるいは副反応との間に因果関係はないことが示唆された」とする鈴木論文の結論が誤りであることは明らかである。

さらに、上記の八重・椿の解析、及び設楽・森川による解析においては、物覚えが悪くなった、突然力が抜ける等の記憶障害や運動障害に関する症状がHPVワクチン接種により増加する可能性を示唆する結果が示されている。

すなわち、八重・椿は、年齢よりも交互作用を示す症状数が少ない「スタディ・ピリオド」を共変量とし、さらに交互作用項を追加した調整を行った結果、もの覚えが悪くなった、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、突然力が抜ける、の4症状で有意にオッズ比が上昇しており、HPVワクチン接種とこれら症状経験との間に関連があることが示唆されるとし（訳文 p.7）、設楽・森川は、接種率が低く有病者バイアスの影響が少ないと考えられるH10年度生まれからH12年度生まれを対象とした解析で、記憶障害と歩行障害の症状項目で接種との因果関係が示唆される結果が得られたとしている。

本調査のデータからは、データの精度や解析手法の限界のため直ちに因果関係の有無を判断することはできないが、そのような限界を踏まえた解析によって、因果関係を示唆する共通した結果が報告されていることは、重要な知見と考えられる。

6 非公表の研究デザインの問題点を結果公表前に指摘するのは不可能

「回答」は、前記の接種群と非接種群のももとの健康状態の差についての指摘を含む、本調査に対する当会議の問題点の指摘について、「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」「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」と述べる（回答 p.2）。

しかし、当会議が速報公表以前に知り得たのは、名古屋市が公表していた調査方法だけであり、得られたデータをどのように分析あるいは解析するかというプロトコルは公表されていなかった。また、名古屋市は、ホームページ等で、「まずは実態を把握する必要があると考え、・・・調査を実施する」として（平成27年8月24日付プレスリリース）、本調査を実態調査であると説明していた。

公表された調査方法から、任意のアンケートであることなどは分かっても、そのような限界のある調査であることを踏まえた適切な分析がなされることが期待されたし、少なくともその可能性がある以上、調査の実施自体を批判することはできない。

解析結果の公表後にこれを検討し、問題点を指摘するのは当然のことである。

7 当会議の意見の発表方法について

「回答」は、当会議が「見解」をネットで公開したことについて、査読を経て出版された論文に反論があるときには、当該雑誌の出版社にあててレターを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とし、ネットでの公開は「科学者のとる標準的な手順ではない」とする。

当会議は、薬害の防止を目的とするNGOである。当会議の検討は科学に立脚する

が、その発表方法や活動手法は、薬害防止の目的に効果的と考えられるものを選択している。そして、薬害防止のためには、医薬品を使用する市民が正しい情報を持つことが重要であると考え、厚生労働省や企業に対する意見書等を提出する場合にも、あわせてウェブサイトで公表してきた。

HPVワクチンは、健康人に接種するものであるため、接種対象がきわめて多数となる一方で、若年女性に非常に重篤な副反応被害が報告されていることから、薬害防止の観点からは現在最も重要な課題の一つであり、HPVワクチンと副反応症状の因果関係に関する研究結果の社会的影響は大きい。実際に、鈴木論文については、一部メディアで報道され、また、鈴木教授自身もこれに関してネットメディアやテレビに出演して情報発信している。このような状況においては、鈴木論文の問題点を早期に社会的にアピールするとともに、関心ある市民が直接入手可能な情報提供を行うことが必要と考え、当会議ウェブサイトでの公表及び記者発表という方法をとった。今後も、当会議は、薬害防止への効果という観点から、随時適切な活動方法を選択していく。

今回は、当会議の「見解」に対して、鈴木教授が、「科学者をとる標準的な手順」に引きこもることなく、ウェブサイトへの回答の公表という形で対応されたことにより、より論点を明確にすることができた。今後もオープンな場での議論に期待したい。

以上

- ※1 <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=958>
- ※2 http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/kouei.dir/ns_kaito%200808%20by%20Dr.Suzuki.pdf
- ※3 Yaju et al. 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) doi:10.1111/jjns.12252
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jjns.12252>
- ※4 設楽敏・森川敏彦「『名古屋市子宮頸がん予防接種調査』データに潜むバイアスを探る」第24回日本薬剤疫学会学術総会プログラム・抄録集 p.132