

「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」の和訳，ただし，原本は英文であり，この和訳は参考資料である（2019年12月6日最終修正，version 1.1）。

編集御中，

八重と椿による返信「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」（Yaju and Tsubaki, 2019 b）にはこれ以上なく失望した。彼女らは間違っただけの解析を認めておらず，モデル3が受け入れられるべきことを含め，その正当性を主張している。さらに，JJNS 編集長はその返答（Holzemer, 2019）において，「JJNS 編集へのレターの目的は討論を活発にすることである」と述べるにとどまり，6か月以上たった今となっても科学的な判断を避けている。

八重と椿の用いたコンセプトと解析はたくさんの誤りがあるが，この短いレターでは，研究期間を使用すること，特に交互作用項とともに用いたモデル3において，それがなぜ正しくないかの説明を試みる（Yaju and Tsubaki, 2019 a）。図1に八重と椿の論文の表2，3，4にある3つのモデルのオッズ比をサマリーとして示す。例えば症状#20を例にとると，年齢調整したオッズ比は1.05 (95%CI: 0.76-1.48)であったが，研究期間で調整すると1.53 (95%CI: 1.11-2.13)まで増加し，最後には交互作用項の使用により3.19 (95%CI: 1.17-8.66)に到達している。これらはバイアスと結果の恣意的な提示が原因となっている。すなわち，ひとつは妥当性のない変数である研究期間，もうひとつは交互作用項使用のもとでのHPVワクチンのオッズ比の恣意的な使用である。

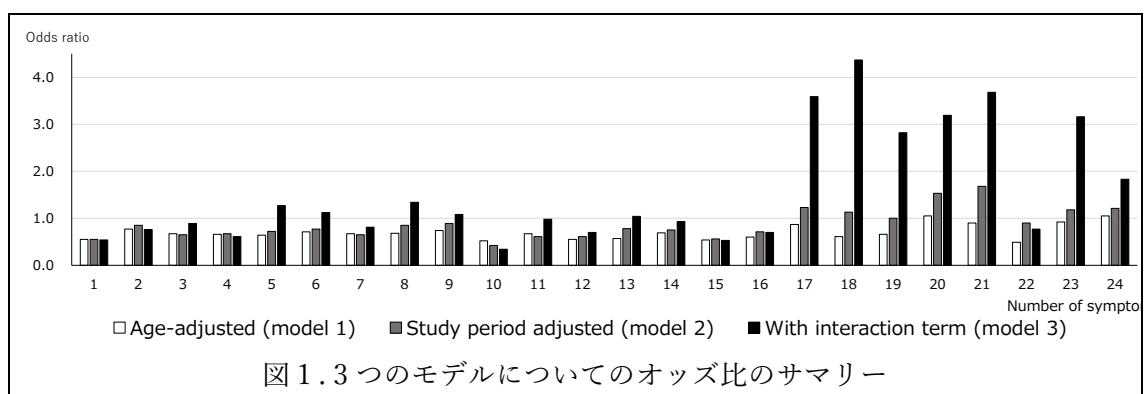


図1. 3つのモデルについてのオッズ比のサマリー

研究期間

一般的に、また鈴木がレターで指摘した通り (Suzuki, 2019) 今回のような分析疫学においては、妥当な結果を得るためには要因の有無による対象者の比較妥当性の担保が最も重要である。群により異なる方法で変数を定義することは情報バイアスに直結する。八重と椿は研究期間を次のように定義している (下線鈴木)。「質問紙のサーベイの期間をワクチン接種群と非接種群で異なる定義をした。すなわち、ワクチン群ではワクチン接種後の期間だけに限ってサーベイ期間とした。一方、非接種群は 12 歳時から 2015 年 9 月までの完全な期間を割り当てた」。参考のために名古屋スタディ (Suzuki and Hosono, 2018) のワクチン接種状況ごとの研究期間の分布を表 1 に示した。元の論文で著者らが述べた定義通り「ワクチン群の平均研究期間は 3.9 年で非接種群の平均 4.5 年より 0.6 年長い」。この記述は、図 2 に示した通り、ワクチン群は同じ長さの研究期間であれば非接種群より高齢であるというのと同じである。研究期間で調整する解析において、年齢調整はされないのので、ワクチン群は自動的に相対的に若い非接種群と比較される。これが研究期間調整でオッズ比が上昇する理由である。もちろんこれは不正である。

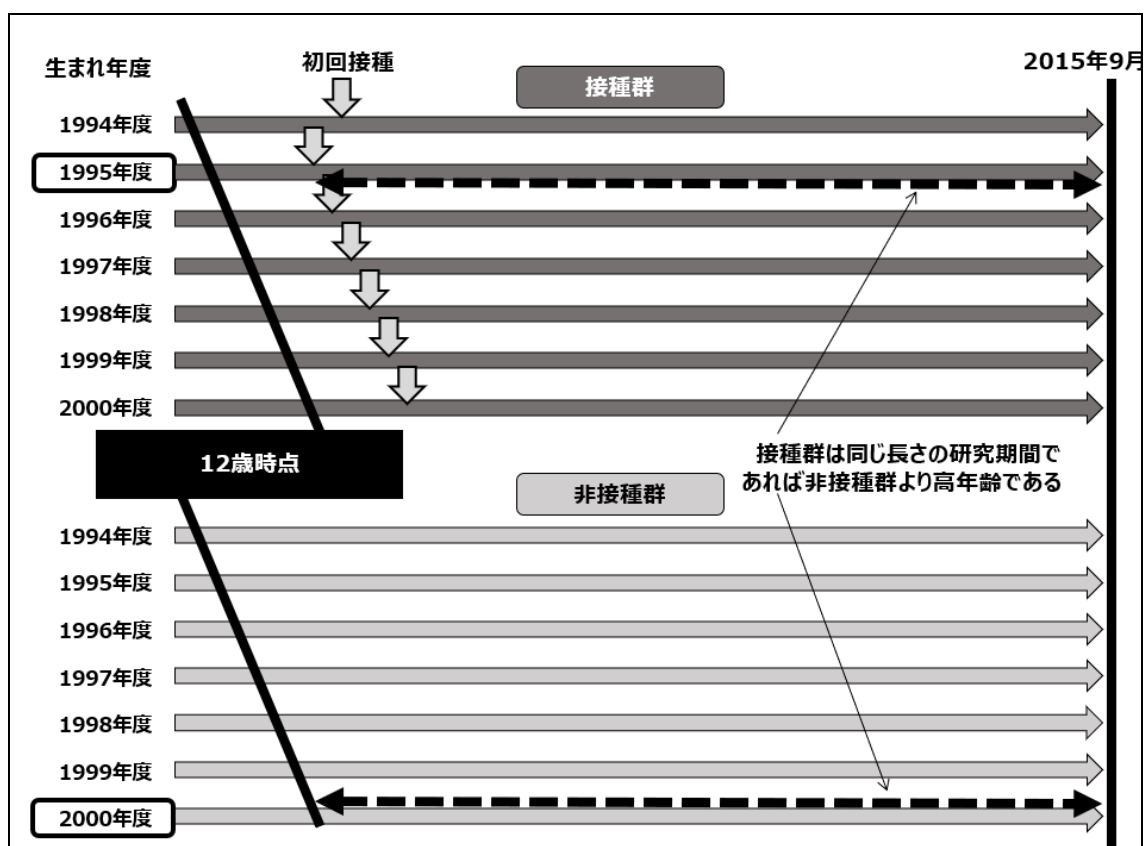


図 2. ワクチン接種状況ごとの研究期間のスキーム

接種群は非接種群に比べて研究期間開始が統一的に遅いので、研究期間を同一にすると接種群は非接種群に比べて年齢が高くなる (図では 1995 年度 vs 2000 年度)。

表 1. ワクチン接種状況ごとの研究期間の分布

研究期間	接種群	非接種群	合計
0 年	29	0	29
1 年	84	0	84
2 年	1,376	0	1,376
3 年	3,491	3,761	7,252
4 年	8,652	2,038	10,690
5 年	3,805	1,260	5,065
6 年	264	663	927
7 年	0	452	452
8 年	0	428	428
9 年	0	496	496
Total	17,701	9,098	26,799

ここで名古屋スタディの 9,098 人の非接種群データ (Suzuki, S. and Hosono, A. (2018)) を使って面白いシミュレーションをしてみよう。これにより群ごとに異なる定義をした変数が系統誤差の原因になることを示してみる。③~⑤は八重と椿の方法に準拠した。

- ①疑似的なランダム 2 群を作るために、非接種群を ID の奇数、偶数で二分する。
- ②奇数群を接種群と考え、最初の接種日として、年齢ごとの実際の接種日の中央値を与える。
- ③研究期間を奇数群と偶数群で異なるやり方で定義する。
- ④奇数群で与えられた接種日が症状発生より遅かったら症状なしとして扱う。
- ⑤ロジスティック回帰を用いて症状 # 17, # 18, # 19 の調整なしオッズ比と研究期間調整オッズ比とを算出する。

調整なしの症状 # 17, # 18, # 19, # 20 の奇数 ID のオッズ比は、順に 0.86 (95% CI: 0.65-1.13), 1.02 (95% CI: 0.65-1.61), 1.02 (95% CI: 0.76-1.38), 1.10 (95% CI: 0.65-1.88) であった。奇数 ID はリスク要因ではないのでこの結果は当然である。しかし、これを研究期間で調整すると、症状 # 17 では 2.19 (95% CI: 1.46-3.28), 症状 # 18 では 3.61 (95% CI: 1.77-7.38), 症状 # 19 では 2.72 (95% CI: 1.74-4.25), 症状 # 20 では 2.20 (95% CI: 1.00-4.83) と有意レベルまで上昇した。もちろん、ID が奇数であることがリスクになるはずはなく、この系統誤差は八重と椿が解析で用いた研究期間の妥当性のない定義に由来する。付け加えると、ここで奇数と偶数とを入れ替えてもほとんど同じ結果が得られた。よって、研究期間の使用は妥当でなく、研究期間で調整することはバイアスの原因となる。

交互作用

彼らの返信「第 2 節：交互作用について」を読んで、どのくらいの読者がモデル 2 とモデル 3 (このレターの図 1 参照) の違いが理解できただろうか。八重と椿はモデル 3 のオッズ比

が誰に適応されるのかという質問に答えていない。このオッズ比は集団共通のものでないので、適応集団は限られるはずである。この質問で、鈴木は説明なしでひとつだけのオッズ比を表4に提示するアンフェアだと主張しているのである（このレターの図3参照）。

交互作用も考慮に入れると、層により異なる、ここでは研究期間により異なるオッズ比の算出が可能となる。交互作用項が研究期間（0-9）とワクチン接種（接種=1, 非接種=0）の積で定義されるとすると、HPV ワクチンのオッズ比は研究期間とともに減少する（図3, 症状#20）。したがって、ただひとつのオッズ比、ことに最も高いものだけ提示する（八重論文表4）ことは恣意的であるし、この点についてレターで回答していない。しかも、研究期間が0, 1, 2, 7, 8, 9年のものは、変数の定義上、接種・非接種のいずれかの対象者がゼロであり意味がない（表1）。これらは回帰モデルから外挿により計算されただけのものである。結論として、八重と椿の論文の表4にあるオッズ比はすべて無意味である。

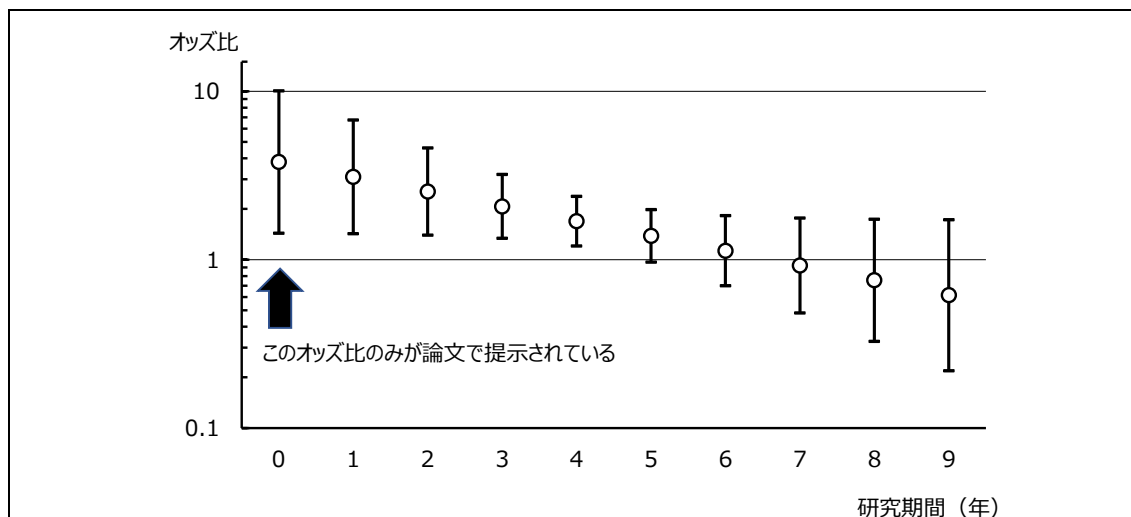


図3 症例#20 についてのオッズ比と95%信頼区間の研究期間による変化

表4 (Yaju, Y. & Tsubaki, H. (2019 a)) では、説明なく最も高いオッズ比だけが提示されている。

利益相反

八重と椿は「著者らがCOIを開示したという事実においてはなんら通常と異なることはない」と書いている。しかし、事実は彼女が薬害オンブズパーソン会議のメンバーであるということで、これを知らずして読者はどうして論文が正しいと信じることができようか。それに加え、八重と椿とJJNSはいかにして編集の返信 (Holzemer, 2019, 公開日: 2019年8月26日) を自分たちの投稿日 (2019年5月18日) より早く見ることができたのか説明する必要

がある。当然であるが鈴木は公開日以前に編集がどう返信したのかは承知していない。八重と椿，そして編集が不正に連絡を取り合っていたことは明白で，JJNS のポリシーが正しいと信じることは不可能である。

結論：再度，八重と椿の論文（Yaju, Y. and Tsubaki, H. (2019 a)）の Retraction を要求する。

名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野
鈴木貞夫

REFERENCES

Holzemer, W. (2019). Editor's Reply to Letter to the Editor of Dr. Suzuki. *Japan Journal of Nursing Science*. <https://doi.org/10.1111/jjns.12282>.

Suzuki, S. (2019). 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*. <https://doi.org/10.1111/jjns.12258>.

Yaju, Y. & Tsubaki, H. (2019 a). 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*. <https://doi.org/10.1111/jjns.12252>.

Yaju, Y. & Tsubaki, H. (2019 b). 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*. <https://doi.org/10.1111/jjns.12275>.

修正記録：

2019年12月6日：モデルの番号の間違いを修正（version 1.0 から version 1.1 へ）。