

# 名古屋市調査に関する見解

2021年1月22日

HPVワクチン薬害訴訟全国弁護団

## 第1 要旨

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」の解析を担当した鈴木貞夫名古屋市立大学教授は、2018年に論文を発表し、「HPVワクチンと報告されている24症状の発症との間に有意な関連性はないことが確認されたことから、同ワクチンと報告されている症状との間にも有害事象との間にも因果関係はないことが示唆される」との結論を示した。

しかし、まず名古屋市調査では、個々の症状についての調査しか行われていない。HPVワクチンの副反応は、多様な症状が1人の患者に重層的に現れるという特徴があるが、個々の症状の調査では、こうした特徴を有する疾患としての本件副反応を検出することはできないから、名古屋市調査をもって本件副反応の因果関係を判断することはできない。

次に、鈴木論文ではロジスティック回帰分析という解析モデルを用いて年齢調整が行われているが、この解析モデルでは、①年齢と症状経験割合との間に線形性の関連があること、②年齢の症状経験への影響が比較する2群（接種群と非接種群）の間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という前提条件を満たすことが求められる。しかし、公開されている名古屋市調査のデータを用いた他の研究者による解析、及び

当弁護団による解析によれば、名古屋市調査のデータは①～③のいずれの条件も満たしておらず、誤った方法による年齢調整をしていることが示された。

また、他の研究者の解析からは、名古屋市調査の回答結果は健康者接種バイアス（もともと健康状態が悪い人ほど接種を回避するため、非接種群に健康状態の悪い人が多くなるという偏り）の影響を強く受けていることが推測される。

したがって、鈴木論文は、健康者接種バイアスの影響によって偏りのあるデータに対して、さらに誤った方法による年齢調整を行っているものであるから、鈴木論文の上記の結論には誤りがあり、名古屋市調査の結果をもって因果関係を否定することはできない。

むしろ、健康者接種バイアスの影響を考慮した層別解析や、交互作用を考慮した方法による解析では、HPVワクチンの副反応を特徴づける一部の症状でオッズ比が有意に1を上回っており、それらの症状とワクチン接種との因果関係を示唆する結果といえる。

## 第2 名古屋市調査をめぐる経緯

名古屋市は、2015年に「名古屋市子宮頸がん予防接種調査」（本書において「名古屋市調査」という。）を実施した<sup>\*1</sup>。これは、名古屋市内の中学3年生から大学3年生（概ね14歳から21歳）相当の年齢の女性約7万人を対象に、HPVワクチンの副反応として報告されている症状の発症状況をアンケート形式で調査したもので、約3万人からの回答があった。

名古屋市は、同年12月14日に「解析結果（速報）」（以下、「速報」という。）を公表した。その結論は、調査した24項目の症状についてワクチン接種者に有意に症状がある人が多い項目は無かったというものであったが、その

---

\*1 <https://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000088972.html>

調査デザインの問題点や年齢調整の方法に対する疑問が示され、これを受けて名古屋市は、名古屋市調査の結果について評価は示さないとの方針を採ることとして速報をウェブサイトから削除し、最終的にウェブサイト上で公表した「子宮頸がん予防接種調査回答集計結果」は、解析結果を記載せず集計結果のみの内容とした。また、同時に名古屋市は、名古屋市調査の集計前の生データもウェブサイト上に公表した（ただし、PDF形式のためこれをそのまま解析ソフトなどに使用することはできない）。

その後、名古屋市から名古屋市調査の解析を依頼され、速報の解析も担当していた鈴木貞夫名古屋市立大学教授は、2018年に解析結果を論文<sup>\*2</sup>として発表した（以下、「鈴木論文」という）。

### 第3 鈴木論文の概要とその影響

鈴木論文は、名古屋市調査で調査対象とされた個々の症状について、その発症リスクを接種群と非接種群との間で比較し、有意差検定を行っている。解析にあたっては、年齢が交絡因子になっていたとして、ロジスティック回帰モデルを用いた年齢調整を行っている。その結果、「報告されている24種類のHPVワクチン接種後症状のいずれについても、発症率の有意な上昇は認められなかった」とし、結論として、「HPVワクチンと報告されている24症状の発症との間に有意な関連性はないことが確認されたことから、同ワクチンと報告されている症状との間にも有害事象との間にも因果関係はないことが示唆される」としている。

こうした結論から、その後、HPVワクチンと副反応症状との因果関係を否

---

\*2 Sadao Suzukiら「No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study」・Papillomavirus Research Volume.5 June 2018

定する大規模疫学調査であるとして、名古屋市調査がしばしば援用されている。

しかし、鈴木論文における解析には、以下に述べるとおり重大な問題があり、24症状のいずれについても発症率の有意な上昇は認められないという解析結果は誤りであり、したがって、「因果関係はないことが示唆される」という結論を導くこともできない。

#### 第4 名古屋市調査のデザインの限界

名古屋市調査は、HPVワクチン副反応症状を呈する患者に見られる個々の症状について、症状経験の有無を調査している。

しかし、HPVワクチン副反応症状は、自律神経・内分泌系障害、認知情動系障害、感覚系障害、運動系障害という多岐にわたる多様な症状が、1人の患者に重層的に現れるという特徴を持っている。これに対し、名古屋市調査では、個々の症状の調査しかしておらず、また1人の対象者が複数の症状を経験している場合でも、それらの症状が同時に発症したのか、別々の時期に発症したのかを判断できないから、上記のような特徴を有する患者を検出することはできない。

すなわち、名古屋市調査は、多様な症状が1人の患者に重層的に現れるという特徴を持った疾病としての、HPVワクチン副反応の発症リスクを比較できるデザインにはなっていない。

このことから、名古屋市調査をもっては、因果関係についての確定的な結論を得ることはできないと言える。

#### 第5 鈴木論文における解析の問題点

さらに、個々の症状の比較としても、24症状について発症率の有意な上昇は認められなかったとする鈴木論文の解析結果は誤っている。

鈴木論文の発表後、日本の2組の研究者が、公表された名古屋市調査のデー

タを実際に用いて独自に解析を行い、鈴木論文における解析の問題点を指摘している。また当弁護団においても解析を試み、これら研究者の指摘と合致する結果を得た。

以下詳論する。

## 1 年齢調整の誤りについて

### (1) ロジスティック回帰分析の前提条件

年齢調整のように、交絡因子を調整するための解析方法には様々なものがあるが、鈴木解析では、年齢調整にロジスティック回帰分析という統計解析の手法を用いている。ロジスティック回帰分析は統計ソフトを用いて行うが、ロジスティック回帰分析は、データに以下の仮定が成立するとの前提をおいているため、投入するデータがその仮定と合致していない場合には、正しい結果が得られない。

- i 線形性…年齢と症状経験割合との間に線形性の関連、すなわち年齢増加とともに症状経験割合が一様に増加または減少するという傾向があること。
- ii 類似性…年齢の症状経験への影響が、比較する2群（ワクチン接種者群と非接種者群）間で類似していること。
- iii 交互作用がないこと…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、名古屋市調査のデータは、上記 i ~ iii のいずれの仮定も満たしていない。

以下、上記 i ~ iii の仮定が要求される理由の概要を説明した上で、鈴木による年齢調整がこれらの仮定を満たしていないことを示す。なお、上記の仮定が要求される理由の詳細については、後記「補論 ロジスティック回帰分析が前提とする仮定について」を参照されたい。

① 線形性の仮定（上記 i）

線形性の仮定とは、名古屋市調査についていえば、年齢と症状経験割合との間に、年齢増加とともに症状経験割合が一様に増加または減少するという傾向があることをいう。

回帰分析（ロジスティック回帰分析もこれに含まれる）では、得られたデータから回帰直線（図1）を求め、この回帰直線から、横軸  $x$  がある値をとったときの  $y$  の値を予測する。つまり、 $x$ （名古屋市調査では年齢）と  $y$ （症状経験割合）にこのような直線的な（＝線形性の）関係があると仮定して、予測値を求めるのである。

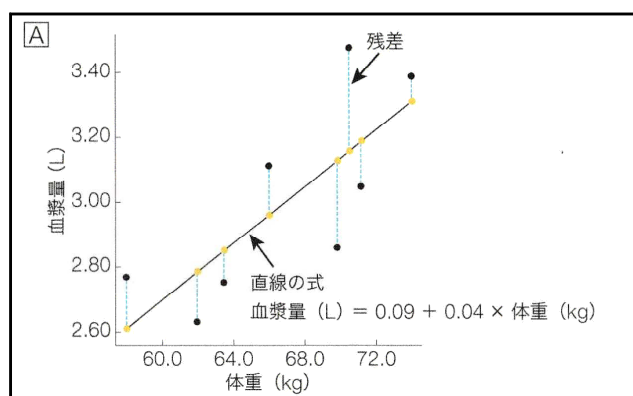


図1 散布図と回帰直線<sup>\*3</sup>

実際のデータ値が一直線となることはないので、回帰直線は、データ値から垂直に直線まで下ろした線（残差）の距離の2乗の総和が最小になるように引くことによって求める<sup>\*4</sup>。

ところが、この方法によると、データ値が直線的な関係ではない場合で

\*3 新谷歩「みんなの医療統計」p105より

\*4 新谷歩「みんなの医療統計」p105

も、回帰直線を求めることが可能となる。そのため、統計ソフトを用いて解析を行うと、直線的な関係がないデータであっても線形の関連があるものとして結果を出すため、結果が間違っ出てしまう<sup>\*5</sup>。

たとえば、次の図の (a) ~ (d) の4つのグラフでの  $x$  と  $y$  の関係は明らかに異なっているが、これらの4組のデータを用いて線形回帰モデルによる回帰分析を行うと、すべてほとんど同じ回帰直線となってしまうことが知られている<sup>\*6</sup> (図2)。

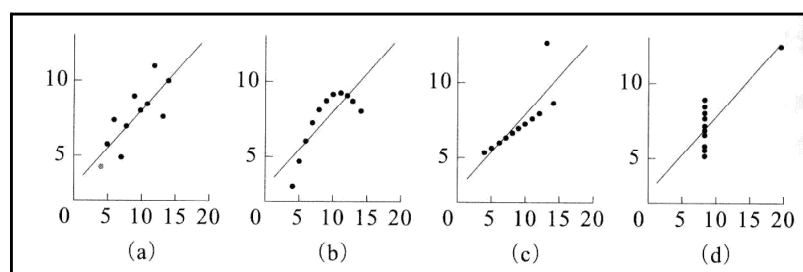


図2 アンスコムの数値例による回帰直線

この例で、(b) ~ (d) のような直線関係にないデータ値から、図の回帰直線に基づいて予測値を得ようとするのは妥当ではない。そのため、回帰分析を行うにあたっては、まずグラフを作成して全体をよく観察し、直線関係と考えてよいかを確認すべきであるとされている<sup>\*7</sup>。

## ② 類似性の仮定 (上記 ii)

類似性の仮定とは、名古屋市調査についていえば、年齢の症状経験への

\*5 新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 66、 p 179~180

\*6 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書 (改訂増補版)」 p202

\*7 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書 (改訂増補版)」 p202

影響が、比較する2群（ワクチン接種者群と非接種者群）間で類似していることをいう。

①接種の有無と、②年齢、という2つの要素が症状経験割合にどのように関与しているのかを見る重回帰分析（ロジスティック回帰分析も含まれる）では、接種群と非接種群それぞれについて回帰直線を求めることになるが、鈴木論文で用いられているロジスティック回帰分析では、年齢が症状経験割合に与える影響は、接種群でも非接種群でも同じであるという仮定に基づいて解析が行われる。

回帰直線でいえば、接種群と非接種群の2本の回帰直線が平行となる関係（図3）を仮定していることになる。

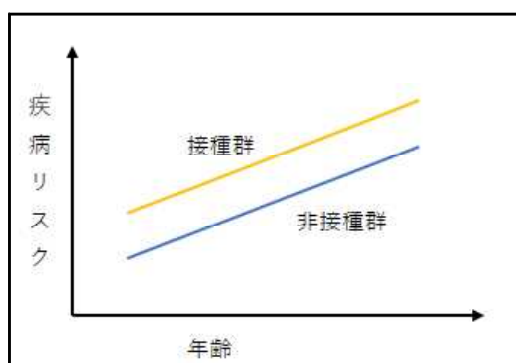


図3

そして、統計解析ソフトは、実際のデータがこのような平行関係にない場合でも、強制的に平行関係にして解析を行ってしまう\*8。そのため、平行関係にない場合、すなわち両群に類似性がない場合には、統計解析ソフトを用いてロジスティック回帰分析を行っても、妥当な結果は得られない。

③ 交互作用がないこと（上記iii）

\*8 新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」p199



ワクチン接種の有無と年齢との間に交互作用があると、前項の類似性は認められない。

年齢の違いによって、接種の有無と症状経験割合の関係が異なる場合に、年齢による交互作用がある、という。

年齢による交互作用があると、接種群と非接種群の回帰直線は平行とはならない。そして、一方の群では年齢が増えると疾病リスクが上がるが、他方の群では逆に下がるという場合は、定性的（または質的）交互作用があるといい、両群とも年齢が増えると疾病リスクが上がるが、回帰直線の傾きが異なる場合には定量的（または量的）交互作用があるという（図4）。

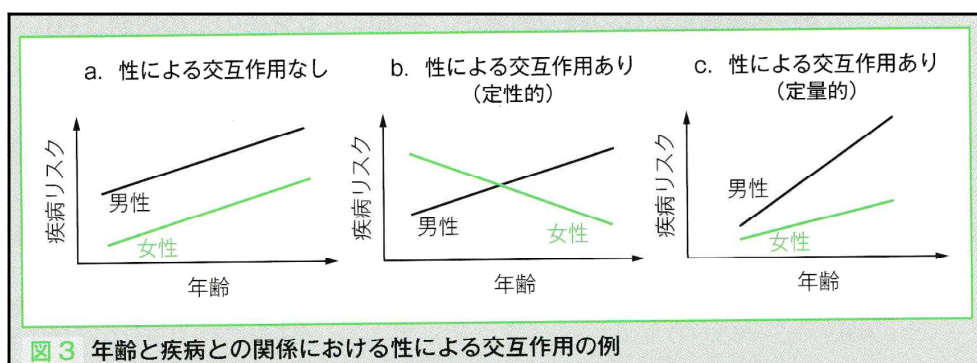


図4 交互作用の例<sup>\*9</sup>（甲G272 p87）

前項に述べたとおり、交互作用があるデータにロジスティック回帰分析を行っても、妥当な結果は得られない。

そのため、ロジスティック回帰分析を行うにあたっては、交互作用の有無を検討する必要がある<sup>\*10</sup>、交互作用がある場合には、それを考慮に入れた解析方法をとる必要がある。具体的には、ロジスティック回帰モデルに

\*9 「はじめて学ぶやさしい疫学（改訂第3版）－日本疫学会標準テキスト」 p87より

\*10 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」 p286

交互作用項を含めて解析し、その有意性について評価する必要がある<sup>\*11</sup>。

(2) 名古屋市調査データへのあてはめ

以上を前提に、名古屋市調査の解析において、ロジスティック回帰分析を用いた年齢調整を行うことが適切であったかを検討する。

(a) 年齢調整の根拠①－非接種群における年齢と症状経験割合の関係

名古屋市調査については、2015年12月に公表された「速報」では、予防接種を受けていない人のみの生まれた年度と症状経験割合の表が示され、「年齢が高いほど症状のある人が増える傾向が強く見られ」、  
『接種を受けた人』群は年齢が高い人が多く、『年齢が高い人』群は症状がある人が多い、という関係」があることを理由に、年齢の影響を排除する補正が必要であるとしている。現時点でも、名古屋市調査の解析を行った鈴木が、24症状全体について年齢調整の根拠として示しているデータは、この非接種群における年齢と症状経験割合のデータだけである。

しかし、非接種群のデータのみでは、全体として線形性の関連、すなわち年齢の増加とともに症状経験割合が増加する傾向があるのかどうか、また非接種群と接種群でその傾向に類似性があるのかどうか、分からない。したがって、「非接種者群で年齢が高いほど症状を訴えている人が多い」ということだけを理由に年齢調整を行うのは誤りといえる。

(b) 年齢調整の根拠②－「足が冷たい」の症状のデータ

---

\*11 山口拓洋「脳卒中研究に必要な統計学のABC⑤ ロジスティック回帰分析」・分子脳血管病13巻1号 p95

その後公表された鈴木論文では、「年齢は交絡因子になることが分かった」としているだけで、具体的なデータは示していない。そのため、鈴木論文に対しては、年齢調整の根拠を具体的に示していないとの批判がなされていた<sup>\*12</sup>。

鈴木は、この批判に対する回答として公表した文書<sup>\*13</sup>において、「足が冷たい」の症状ありのオッズ比を例に年齢調整の必要性を説明している。

たしかに、鈴木回答に示された「足が冷たい」の症状のデータでは、接種群・非接種群とも、年齢の増加とともに症状経験割合が増加する傾向があるとも思える（p 4の表）。しかし、ここで示されているのは「足が冷たい」の症状のみで、他の23症状のデータがどうなっているかは明らかではない。すなわち、他の23症状において、鈴木によるロジスティック回帰分析による年齢調整法が妥当かどうかは不明である。

#### (c) 回答データの公開

このように、鈴木から年齢調整の根拠となる24症状の具体的なデータが示されない中で、公開されている名古屋市調査の回答データを用いて独自の解析を行う研究者が現れた。

前述のとおり、名古屋市は、ウェブサイトにて、名古屋市調査の回答デ

---

\*12 薬害オンブズパーソン会議『『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』 p 2

[http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/HPVnagoyachousa\\_suzukironbun\\_kenkai.pdf](http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/HPVnagoyachousa_suzukironbun_kenkai.pdf)

\*13 鈴木貞夫『『『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』

[http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/kouei.dir/ns\\_kaito%200808%20by%20Dr.Suzuki.pdf](http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/kouei.dir/ns_kaito%200808%20by%20Dr.Suzuki.pdf)

ータを公表している<sup>\*14</sup>。ただし、名古屋市が公表しているデータはPDF形式であり、そのままでは統計ソフトによる解析に用いることができないため、三重大学の奥村晴彦名誉教授が、PDFファイルをCSVデータに変換したファイルをウェブサイトに公開している<sup>\*15</sup>。このデータを用いた独自解析が2組の研究者らによって行われている。

(d) 八重・椿論文

2019年1月に発表された、八重ゆかり（聖路加国際大学准教授）、椿広計（統計数理研究所所長）の論文<sup>\*16</sup>では、まず前述の線形性の仮定について、「いずれの症状においても、年齢と症状経験割合との間に線形性の関連は認められなかった。すなわち年齢増加とともに症状経験割合が一様に増加または減少するという傾向は認められなかった。」としている。

さらに、八重・椿は、「この調整方法は、年齢の症状経験への影響が比較する2群間（ワクチン接種群と非接種群）で類似していること、そして年齢だけを共変量とする場合には、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を前提としている」とした上で、「しかし、ワクチン接種群と非接種群の間でこのような類似性は認められなかった」とし、例として「もの覚えが悪くなった」の症状のグラフを示し

---

\*14 <https://www.city.nagoya.jp/kenkofukushi/page/0000088972.html>

\*15 <https://oku.edu.mie-u.ac.jp/~okumura/stat/160629.html>

\*16 Yukari YAJUら「Safety concerns with human papilloma virus immunization In Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events (日本におけるHPVワクチンの安全性に関する懸念: 名古屋市による有害事象調査データの解析と評価)」・Japan Journal of Nursing Science (2019)

ている（図5）。そして、ワクチン接種と年齢との交互作用の検定を行った結果、一部症状（6症状）以外は交互作用が有意であったとしている。

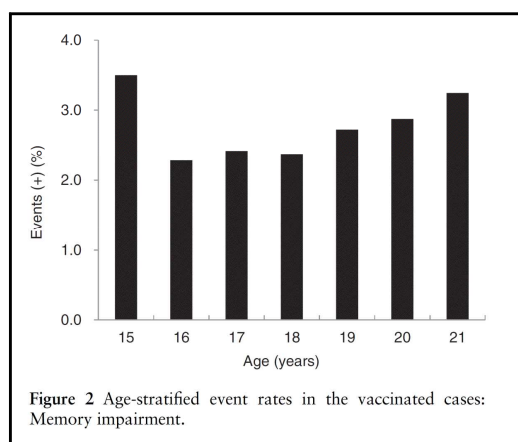


図5-1 接種群

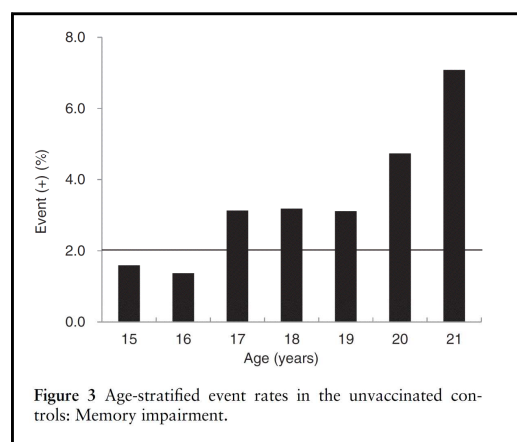


図5-2 非接種群

図5 「もの覚えが悪くなった」の症状における年齢別の症状経験割合<sup>\*17</sup>

これらの結果から、八重・椿は、「年齢だけを共変量に用いたロジスティック回帰分析のモデル1（原告ら代理人注：鈴木論文と同じロジスティック回帰分析モデル）は、本研究のデータへの当てはまりがよくないことが考えられた」と述べている。

(e) 設楽・森川ポスター発表

また、設楽敏、森川敏彦は、2018年10月開催の第24回日本薬剤疫学会学術総会において、奥村教授のデータを用いた独自解析の結果をポスター発表している<sup>\*18</sup>。

\*17 八重・椿論文p7より。

\*18 設楽敏ら『『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

ここでは、「総じて、非接種群の症状発現オッズ比は年齢に対応して増加し、『速報』と同様の結果であり、一方、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、やはり、鈴木がデータを示してこなかった接種群では、年齢の増加とともに症状経験割合が増加する線形性の関連は見られず、したがって年齢の影響についての接種群と非接種群との類似性も認められないことを明らかにしている。そして、例として「もの覚えが悪くなった」及び「突然力が抜ける」の2症状について、接種群と非接種群の生まれ年度別のオッズ比データ（表4）を示すとともに、Gail-Simon検定により質的交互作用が示唆されたとしている。

・症状項目 17. 物覚えが悪くなった						
H06	H07	H08	H09	H10	H11	H12
3.5[0.87]	3.2[0.80]	2.9[0.71]	2.6[0.65]	2.8[0.69]	2.7[0.67]	4.0
7.1[4.77]*	4.8[3.11]*	3.1[2.01]*	3.2[2.06]*	3.1[2.02]*	1.4[0.87]	1.6
0.48#	0.67	0.91	0.82	0.88	2.00*	2.60*
・症状項目 23. 突然力が抜ける						
H06	H07	H08	H09	H10	H11	H12
1.3[1.45]	1.6[1.74]	1.2[1.28]	1.3[1.44]	1.4[1.54]	1.4[1.56]	0.9
2.2[2.57]*	2.4[2.74]*	2.7[3.10]*	0.8[0.86]	0.9[1.00]	0.9[1.01]	0.9
0.59	0.66	0.43#	1.74	1.60	1.62	1.04
上段:接種群、中段:非接種群、下段:接種非接種間オッズ比						
左:症状発現率(%), 右:症状発現オッズ比						
*:オッズ比の95%CIの下限値が1超、#:オッズ比の95%CIの上限値が1未満						

表1 生まれ年度別の症状発現率、H12年度生まれに対する症状発現オッズ比、接種非接種間オッズ比<sup>\*19</sup>

これらの結果から、設楽・森川は、「非接種群の症状発現オッズ比は年齢とともに増加し、一方、接種群は大きくは変化していない。そのデ

\*19 \*18 p2「表1」より。

ータに対して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」、「全体として年齢は交互作用を伴う交絡因子であると判断される。従って、Suzuki&Hosono(2018)のように交互作用を無視して年齢調整を行った解析は結論を誤っている恐れがある」としている。

(f) 当弁護団による解析

以上の通り、公開された名古屋市調査の回答データを用いて独自に解析を行った八重・椿及び設楽・森川は、一致して、名古屋市調査のデータは、i 年齢と症状経験割合との間に線形性の関連があること、ii 年齢の症状経験への影響が比較する2群間で類似していること、及びiii ワクチン接種と年齢との間に交互作用がないこと、というロジスティック回帰分析の前提条件をいずれも満たしていないことを指摘している。

ただ、八重・椿による論文及び設楽・森川によるポスター発表抄録のいずれにおいても、紙面の制約のため示されている具体的データは一部症状に限られている。

そこで、当弁護団においても、奥村名誉教授の公開データを用いた解析を試みた（別紙報告書）。

接種群及び非接種群のそれぞれについて、全24症状の生まれ年度ごとの症状経験割合を算出し、グラフを作成して両群の傾向を比較した。

その結果、設楽・森川が指摘するように、接種群の症状経験割合（オレンジのグラフ）は、総じて横ばいで年齢による大きな変化は見られず、非接種群（青のグラフ）でも一部に弱い線形性が認められるだけであること、接種群と非接種群との間に年齢による影響の類似性が弱いながらもあると評価しうるのは「足が冷たい」の1症状だけであり、他の23症状では類似性が認められないことが確認できた（図6）。

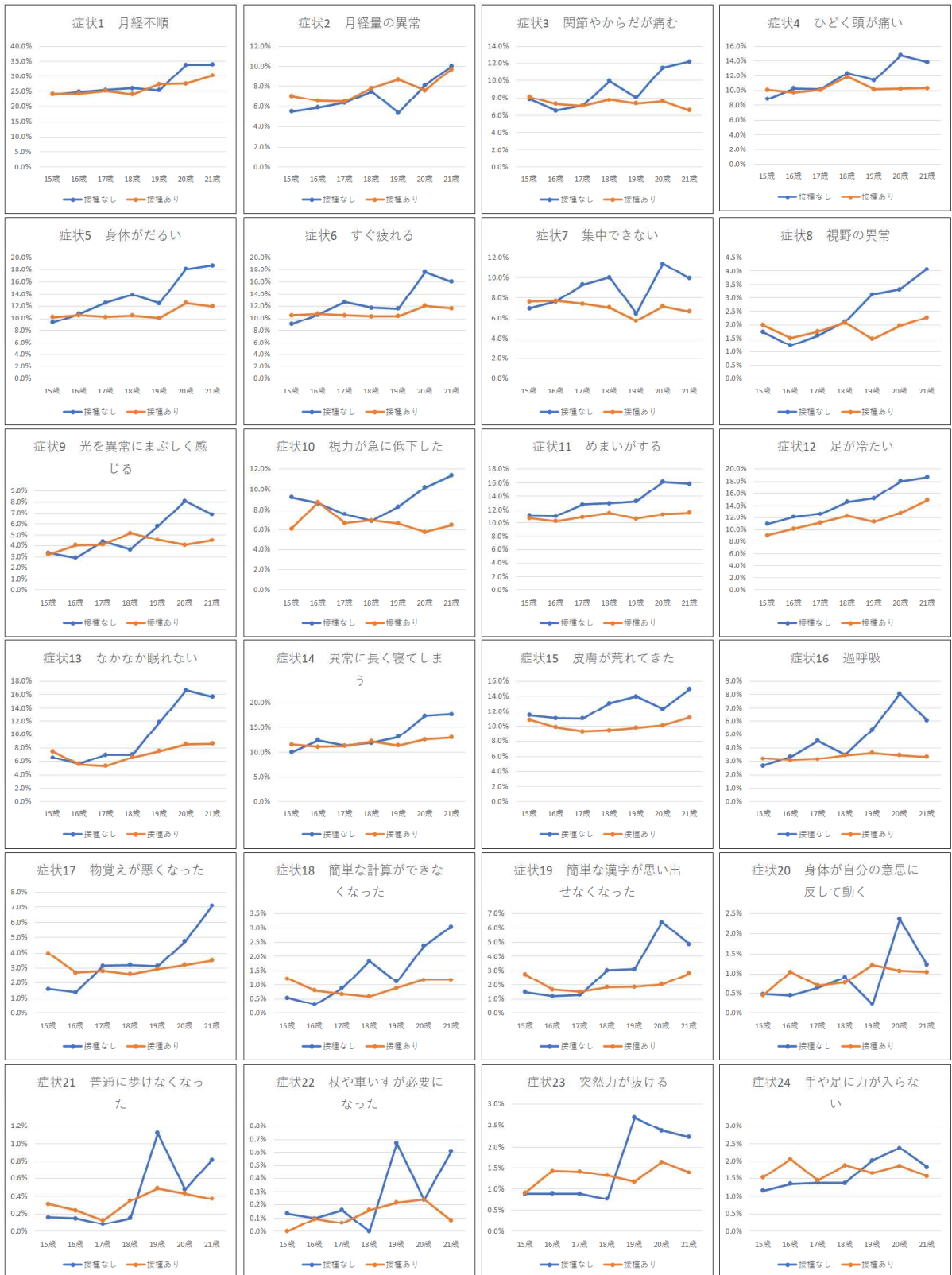


図6 年齢と症状経験割合の関係（朱線：接種群、青線：非接種群）

※縦軸は症状経験割合、横軸は生まれ年度



### (3) 小括

以上から、名古屋市調査の回答データは、ロジスティック回帰分析モデルにおいて要求される前提条件（i 線形性、ii 類似性、iii 交互作用がないこと）を満たしていないことが明らかである。前記③及び④の通り、このようなデータにロジスティック回帰分析モデルを適用すると、間違っただけの結果が出てしまう。

したがって、鈴木論文の年齢調整方法には誤りがあると言える。

なお、原告らは、年齢調整を行うこと自体を否定しているものではない。しかし、年齢調整によってできるだけ正しい（真の値に近い）結果を得るためには、データの状態に応じた、適切な解析モデルの選択と、説明変数の選択が必要である。データに線形性がない場合や、交互作用がある場合には、それに応じた解析方法をとる必要がある（もしそのようなデータにロジスティック回帰分析を行うのであれば、データの当てはまりが悪いことをふまえた結果の解釈が必要になる）。

鈴木論文では、データの状態に対して適切ではない解析方法（年齢だけを共変量としたロジスティック回帰分析）がとられている。その意味で、鈴木論文は、年齢調整の「方法」に誤りがあるとするのが原告らの主張である。

## 2 健康者接種バイアスの影響

また、名古屋市調査においては、健康者接種バイアスが結果に影響を与えたことが考えられる。なお鈴木も、鈴木論文において健康者接種バイアスの影響を認めている。

### ① 年齢調整前後のオッズ比から見られる傾向

鈴木論文における年齢調整後の症状別オッズ比では、24症状のうち14もの症状で、有意に接種群の方が少ない（オッズ比が1より小さい）という結果となっている。オッズ比が1より小さいということは、研究対象

因子（ここではHPVワクチンの接種）への曝露が疾患（ここでは調査対象の各症状）の予防因子である可能性を示すが、HPVワクチンが調査対象の各症状の予防効果を有する（すなわち、HPVワクチンを接種した方が健康になる）とは考え難く、明らかに不合理な結果といえる。

また、「速報」に示されていた年齢調整前のオッズ比を見ても、24症状中5症状（症状3、7、10、11、15）で接種群の方が有意に少ないという結果になっている（表2）。

表3. (接種経験あり vs なし) × (症状あり vs なし) のクロス集計結果  
(接種したかどうか不明な方を除く 30,279 人)

	ワクチン接種なし		ワクチン接種あり		症状不明	オッズ比	95%信頼区間
	症状なし	症状あり	症状なし	症状あり			
1 月経不順	6,812	2,330	15,354	5,515	268	1.05	(0.99 - 1.11)
2 月経量の異常	8,569	565	19,205	1,638	302	1.29	(1.17 - 1.43)
3 関節やからだがかたくなる	8,412	729	19,324	1,522	292	0.91	(0.83 - 1.00)
4 ひどく頭が痛い	8,232	928	18,714	2,168	237	1.03	(0.95 - 1.11)
5 身体がだるい	8,116	1,047	18,587	2,291	238	0.96	(0.88 - 1.03)
6 すぐ疲れる	8,163	996	18,578	2,297	245	1.01	(0.94 - 1.10)
7 集中できない	8,433	728	19,407	1,448	263	0.86	(0.79 - 0.95)
8 視野の異常	8,986	171	20,470	388	264	1.00	(0.83 - 1.19)
9 光を異常にまぶしく感じる	8,802	359	19,964	915	239	1.12	(0.99 - 1.27)
10 視力が急に低下した	8,358	799	19,466	1,400	256	0.75	(0.69 - 0.82)
11 めまいがする	8,060	1,095	18,564	2,299	261	0.91	(0.84 - 0.98)
12 足が冷たい	8,004	1,155	18,317	2,536	267	0.96	(0.89 - 1.03)
13 なかなか眠れない	8,454	698	19,379	1,492	256	0.93	(0.85 - 1.02)
14 異常に長く寝てしまう	8,080	1,073	18,357	2,488	281	1.02	(0.95 - 1.10)
15 皮膚が荒れてきた	8,076	1,076	18,789	2,081	257	0.83	(0.77 - 0.90)
16 過呼吸	8,834	333	20,183	704	225	0.93	(0.81 - 1.06)
17 物覚えが悪くなった	8,944	220	20,257	632	226	1.27	(1.09 - 1.48)
18 簡単な計算ができなくなった	9,082	81	20,697	189	230	1.02	(0.79 - 1.33)
19 簡単な漢字が思い出せなくなった	8,986	185	20,471	417	220	0.99	(0.83 - 1.18)
20 身体が自分の意思に反して動く	9,107	58	20,689	200	225	1.52	(1.13 - 2.04)
21 普通に歩けなくなった	9,135	22	20,811	73	238	1.46	(0.90 - 2.35)
22 杖や車いすが必要になった	9,139	16	20,853	33	238	0.90	(0.50 - 1.64)
23 突然力が抜ける	9,054	100	20,586	284	255	1.25	(0.99 - 1.57)
24 手や足に力が入らない	9,007	124	20,461	357	330	1.27	(1.03 - 1.56)
25 その他1 (自由記載欄)	2,641	118	5,539	528	21,453	2.13	(1.74 - 2.62)
26 その他2 (自由記載欄)	2,467	28	5,201	89	22,494	1.51	(0.98 - 2.31)

※赤は接種有りにより有意に症状が多い、緑は接種有りにより有意に症状が少ない項目

表2 年齢調整前の症状別オッズ比<sup>\*20</sup>

\*20 「速報」より。現在は名古屋市のウェブサイトから削除されている。

HPVワクチンにこれら5症状の予防効果があるということも、やはり不自然である。さらに、有意ではないとしても、ほとんどの症状でオッズ比が1を下回っていることからすると、年齢調整前のもともとのデータに、オッズ比を引き下げる効果をもつ、HPVワクチン接種の有無以外の何らかの要因が影響していることが推測される。

## ② 健康者接種バイアス

名古屋市調査において、オッズ比を引き下げる効果を持つ要因の一つとして、健康であるほうがワクチン接種を受けやすいため、結果として有害事象の発生リスクは、接種しなかった群よりも接種した群のほうが低くなりやすいという「健康者接種バイアス」の影響が考えられる<sup>\*21</sup>。

健康者接種バイアスの影響は、ワクチン接種割合が高い状況において、より起こりやすいとされているところ、名古屋市調査では、年齢の層によってワクチン接種割合に大きな差があり、平成6～9年生まれ（調査時18～21歳）の層ではいずれも接種率が85%を超えているのに対し、平成11年生まれ（調査時16歳）の層では51%、平成12年生まれ（調査時15歳）の層では15%と、年齢の高い層で接種率が高くなっている（表3）。そうすると、接種率が高い、年齢の高い層の方が健康者接種バイアスの影響をより強く受けると考えられるから、前記図6において、非接種群では、多くの症状で、年齢の高い層の症状経験割合が高くなっていることと合致する。また、接種群に入っている人は、いずれもワクチン接種が可能な健康状態にあった人たちであり、接種率の高低によって年齢層

---

\*21 八重・椿論文

ごとの健康状態は影響を受けないと考えられるので、前記図6において接種群の症状経験割合が総じて横ばいになっていることも、説明できる。

接種	生まれた年度						
	平成12年度	平成11年度	平成10年度	平成9年度	平成8年度	平成7年度	平成6年度
ワクチン接種なし	3,761	2,038	1,260	663	452	428	496
ワクチン接種あり	662	2,123	3,158	3,766	3,725	3,749	3,565
合計	4,423	4,161	4,418	4,429	4,177	4,177	4,061
接種率	15.0%	51.0%	71.5%	85.0%	89.2%	89.8%	87.8%

表3 生まれた年度と接種率（「速報」表5）

名古屋市調査は、平成11、12年度生まれを除くと、接種率が70%以上という高い接種率の年齢層を対象としていたことからすると、解析対象者全体として健康者接種バイアスの影響をより強く受けやすい集団であったと考えられ、その結果、年齢調整前の粗オッズ比において、接種群の非接種群に対するオッズ比が低くなる傾向が現れたと思われる。

そして、鈴木論文では、もともとそのような傾向（偏り）のあるデータに対して、誤った方法による年齢調整を適用した結果、14症状でオッズ比が1を下回るという極端な結果が出たことが考えられる。

#### (1) 鈴木論文の結論の誤り

以上の通り、鈴木論文は、ロジスティック回帰分析モデルの前提条件を満たしていないデータに対して、ロジスティック回帰分析モデルを用いた年齢調整を行うという誤りを犯している。また、名古屋市調査においては、健康者接種バイアスの影響によって、非接種群の方が接種群よりも健康状態が悪い集団となっていたと考えられる。

すなわち、鈴木論文が結論の根拠としている主解析は、健康者接種バイア

スの影響によって偏りのあるデータに対して、さらに誤った方法による年齢調整を行っているものであるから、これをもって、「HPVワクチンと報告されている24症状の発症との間に有意な関連性はない」と結論づけることはできない。そしてまた、「同ワクチンと報告されている症状との間にも、有害事象との間にも因果関係はないことが示唆される」ということもできない。

## 第6 HPVワクチンとの因果関係が示唆される症状

名古屋市調査の結果からは、そのデザイン上の限界から、因果関係を断定的に判断することはできないが、いくつかの症状で、本件HPVワクチンとの因果関係を示唆する（すなわち因果関係の可能性を示す）データが示されている。

### 1 年齢調整を行わないオッズ比が1を超えるもの

前記表2のとおり、年齢調整を行う前の粗オッズ比において、「月経量の異常」、「もの覚えが悪くなった」、「身体が自分の意思に反して動く」、「手や足に力が入らない」の4症状はオッズ比が有意に1を超えている。前記の通り、名古屋市調査の解析対象は健康者接種バイアスの影響をより強く受けやすい集団であると考えられ、そのことも一因として、多くの症状において接種群の非接種群に対するオッズ比が低くなっている（1を下回っている）にもかかわらず、これらの症状においてはオッズ比が有意に1を超えていることは、これらの症状と本件HPVワクチンとの因果関係を示唆するものといえる。

### 2 交互作用を考慮した解析でオッズ比が1を超えるもの

前記のとおり、交互作用のあるデータをロジスティック回帰分析に用いる場合には、交互作用を考慮した解析が必要である。八重・椿は、年齢よりも交互作用が少ない「スタディ・ピリオド」を共変量として用いた上で、ロジスティ

ック回帰モデルに交互作用項を含めた解析を行い、4つの症状でオッズ比が有意に1を上回るという結果を得ている。

(1) 年齢のみを共変量とした解析（モデル1）

八重・椿は、ロジスティック回帰分析として3つのモデルの解析を行っているが、まず「モデル1」として、鈴木論文と同じ方法による年齢調整、すなわち年齢のみを共変量としたロジスティック回帰分析を行っている。

しかし、前記のとおり、年齢と症状経験割合との間に線形性の関連が認められず、また接種群と非接種群の間で年齢による影響の類似性もみとめられない上、交互作用の検定を行うと、6症状を除くすべての症状で交互作用が有意であった。そのため、モデル1はデータの当てはまりが良くないと考えられた。

(2) スタディ・ピリオドによる調整（モデル2）

そこで、八重・椿は、年齢に代わる調整変数として、「スタディ・ピリオド」を用いた調整をロジスティック回帰分析の「モデル2」として行った。

「スタディ・ピリオド」とは、調査期間中における症状発症（経験）を確認した期間を、ワクチン接種群では、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調査期間全体（12歳から2015年9月の調査時点までの期間）としたものである。鈴木論文では、接種群・非接種群のいずれも調査期間全体での症状発症を確認しているため、ワクチン接種とは明らかに関連がないと考えられる、接種群のワクチン接種前の症状発症がカウントされてしまうのに対し、スタディ・ピリオドは、接種群の接種前の症状発症を除外している点で優れているといえる。そして、有意な交互作用が認められたのは7つの症状に限られたため、年齢を用いたモデル1よりもデータの当てはまりも良いと考えられた。

スタディ・ピリオドによる調整を行った結果、「もの覚えが悪くなった」

と「身体が自分の意思に反して動く」の2症状でオッズ比が有意に1を上回った。

しかし、症状経験割合とスタディ・ピリオドとの間で線形性の関連が認められた症状は一部症状に限られ、またスタディ・ピリオドの症状経験への影響は接種群と非接種群で類似していないことも示唆されたことから、モデル2も、必ずしもデータへの当てはまりがよいわけではないと考えられた。

### (3) 交互作用項を追加した解析（モデル3）

そこで、八重・椿は、さらに、モデル2に交互作用項を追加したロジスティック回帰分析を「モデル3」として行った。

その結果、「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症状でオッズ比が1を上回った。八重・椿は、「このことは、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を示唆していた」としている。

このように、解析モデルとデータの当てはまりを慎重に検討し、交互作用を考慮した解析によって、4症状でオッズ比が有意に1を上回っていることも、これらの症状と本件HPVワクチン接種との因果関係を示唆するものといえる。

## 3 健康者接種バイアスを考慮した解析でオッズ比が1を超えるもの

さらに、八重・椿、設楽・森川のいずれも、健康者接種バイアスの影響を除くことを目的とした、年齢層別の解析を行っている。

### (1) 八重・椿による年齢層別解析

八重・椿が行った年齢層別解析では、15歳年齢群（接種率15%）では、「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」の3症状でオッズ比が有意に1より高くなった。ま

た15-16歳年齢群（16歳の接種率は51%）でみると、オッズ比が有意に1を超えた症状は、「もの覚えが悪くなった」、「簡単な計算ができなくなった」、「身体が自分の意思に反して動く」であった。一方、17-21歳群（17歳は接種率71%、18歳以上はいずれも85%以上）では全ての症状においてオッズ比は1を下回り、その多くが統計学的にも有意な値であった。

これらの結果について、八重・椿は、健康者接種バイアスの影響が大きいと考えられる集団ではHPVワクチン接種と症状経験との関連性は観察されなかったが、健康者接種バイアスの影響が小さいと考えられる集団では、いくつかの特徴的的症状においては、HPVワクチンと症状経験との関連性が観察されたといえらるし、「これらの知見は、HPVワクチン接種が記憶障害や計算力障害、不随意運動といった重篤な副反応を引き起こす可能性を示唆している」としている。

また八重・椿は、健康者接種バイアスの影響を最小化する一つの方法として、全年齢の接種群（ワクチンを接種していることから全体的に健康な集団と考えられる）と15-16歳の非接種群（健康者接種バイアスの影響が小さく全体的に健康な集団と考えられる）の比較も行い、「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」、「身体が自分の意思に反して動く」、「普通に歩けなくなった」、「突然力が抜ける」の6症状で、オッズ比が有意に1より高い値となった。このことも、HPVワクチン接種が学習障害や日常生活障害につながる重篤な健康被害をもたらす可能性を示唆していると考えられる。

## (2) 設楽・森川による年齢層別解析

また、設楽・森川も接種率が高く健康者接種バイアスの影響が強いと考えられる平成6年度生まれ（21歳）から平成9年度生まれ（18歳）をI期、



接種率がより低く影響が小さいと考えられる平成10年度生まれ（17歳）から平成12年度生まれ（15歳）までをⅡ期とした期別の解析を行っている。そして、「Ⅰ期Ⅱ期分類において、Ⅱ期は接種率が46%であり有病者バイアスが比較的少ないと思われるが、その影響も完全には否定できない条件下で、『もの覚えが悪くなった』、『突然力が抜ける』、『手や足に力が入らない』の3つの症状項目で $p < 0.05$ の結果を得たことは、接種との因果関係を示唆しうるものと考えられた」とし、また、Ⅱ期において「普通に歩けなくなった」と「杖や車いすが必要になった」では、差は明確ではなかったが、症状発現率が0.1%~1.1%と極めて低いために、あるかもしれない差を検出し得なかった可能性もあるとしている。

そして、「接種の有無と年齢との交互作用を考慮して実施した本解析の結果を総合すると、『名古屋市子宮頸がん予防接種調査』データから接種との因果関係を完全に否定するのは困難であろう」と結論づけている。

### (3) 鈴木論文における年齢層別解析

なお、鈴木論文においても年齢層別解析は行われている。

すなわち、鈴木論文は、サブグループ解析としてワクチン初回接種年ごとの解析を行っており、年齢調整後のデータでも、接種率が高く健康者接種バイアスの影響を受けやすいと考えられるコホートⅠ（接種率84.3%）及びコホートⅡ（同74.7%）では、接種率が低いコホートⅣ（同44.1%）及びコホートⅤ（同14.7%）よりも明らかにオッズ比が低い傾向が認められる。

そして、接種率が低く健康者接種バイアスの影響が比較的少ないと思われるコホートⅣ（接種率44.1%）では「突然力が抜ける」、コホートⅤ（同14.7%）では「もの覚えが悪くなった」の症状において、年齢調整後のオッズ比が有意に1を上回っているのである（八重・椿や設楽・森川の結果

より有意差が現れている症状数が少ないのは、鈴木による年齢調整の影響が考えられる)。

## ＜補論＞ロジスティック回帰分析が前提とする仮定について

### 1 ロジスティック回帰分析の仮定（前提条件）

年齢調整のように、交絡因子を調整するための解析方法には様々なものがあるが、鈴木解析では、年齢調整にロジスティック回帰分析という統計解析の手法を用いている。統計解析モデルは、それぞれ一定の仮定が成立するとの前提のもとに解析を行っており、投入するデータがその仮定と合致していない場合には、正しい結果が得られない。そのため、解析対象のデータに当てはまりのよいモデルを用いて解析する必要がある。

鈴木論文で用いられているロジスティック回帰分析は、線形性と類似性（共変量間に交互作用がない）という仮定を前提としている<sup>\*22</sup>。すなわち、名古屋市調査の場合、ロジスティック回帰分析で正しい結果を得るためには、

- i 年齢と症状経験割合との間に線形性の関連、すなわち年齢増加とともに症状経験割合が一様に増加または減少するという傾向があること
- ii 年齢の症状経験への影響が、比較する2群（ワクチン接種者群と非接種者群）間で類似していること

が必要であり、またiiからは

- iii 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

も必要となると言える。

以下、これらの仮定が要求される理由について説明する。

---

\*22 Yukari YAJUら「Safety concerns with human papilloma virus immunization In Japan: Analysis and evaluation of Nagoya City's surveillance data for adverse events (日本におけるHPVワクチンの安全性に関する懸念: 名古屋市による有害事象調査データの解析と評価)」・Japan Journal of Nursing Science (2019)

## 2 ロジスティック回帰分析とは

### (1) 線形回帰モデル（単変量の場合）

ロジスティック回帰分析は、線形回帰という解析手法を発展させたものである。まず線形回帰モデルから説明する。

線形回帰モデルは、ある要因の増減によって結果がどのように増減するかといった、連続する2つの変数の相関を見る方法である。2つの変数のうち、結果（アウトカム）にあたるものを目的変数（または従属変数）、要因に当たるものを説明変数（または独立変数）という。

結果…目的変数（従属変数）

要因…説明変数（独立変数）

以下、新谷歩「みんなの医療統計」102頁以下の例を用いて説明する。

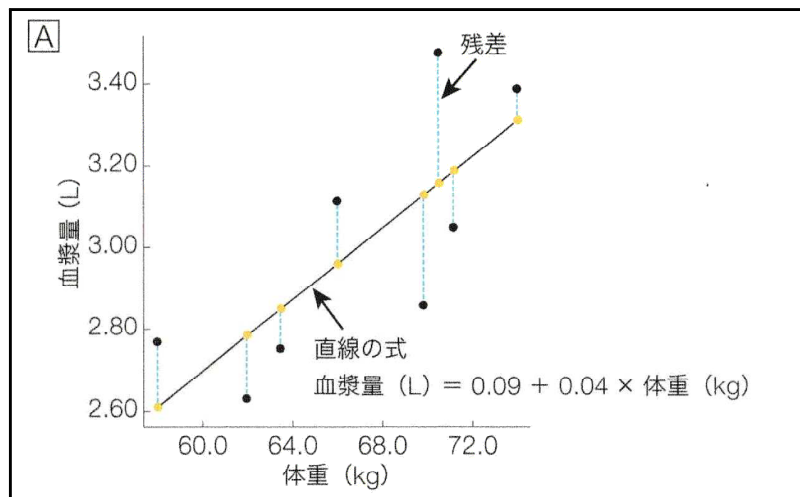
この例では、ヒトの体重の増減が血漿量の増減とどのような関係があるかを見る。説明変数（要因）は体重であり、目的変数（結果）は血漿量である。

ID	体重 (kg)	血漿量 (L)
1	58.0	2.75
2	70.0	2.86
3	74.0	3.37
4	63.5	2.76
5	62.0	2.62
6	70.5	3.49
7	71.0	3.05
8	66.0	3.12

補表1 「みんなの医療統計」 p 102より

補表1のデータを、血漿量をy軸、体重をx軸としてプロットし、散布図を作成した上で、これらのデータの相関を表す直線を引く。この直線は、データ値から垂直に直線まで下ろした線（残差）の距離の2乗の総和が最小になるように引かれた直線であり（最小2乗直線）、線形回帰モデルの回帰直

線という。



補図1 散布図と回帰直線

この線形回帰モデルの回帰直線は、

$$y = a + b x$$

(目的変数=切片+傾き×説明変数)

という数式で表される。この数式自体は、中学校の数学で学ぶ、 $x$ の増加とともに $y$ が比例的に増加（または減少）する関係にあることを示す一次関数である。

補表1の例では、

$$\text{血漿量 (L)} = 0.09 + 0.04 \times \text{体重 (kg)}$$

となる。この数式は、体重が0 kgの場合の血漿量（切片）を0.09 Lとして、体重が1 kg増えるごとに血漿量が平均0.04 L増える（傾き）という関係を示している。これにより健常人の体重から血漿量を予測することができる。

この線形回帰モデルの最小2乗直線は、統計ソフトを用いて求める。

すなわち、統計ソフトは、表1のデータから、線形回帰モデルの

$$a \text{ (切片)} = 0.09$$

$$b \text{ (傾き)} = 0.04$$

を算出してくれる。

## (2) 線形回帰モデル (多変量の場合)

上記の例は説明変数が1個の単変量解析であるが、この線形回帰モデルによって複数個の説明変数を用いた解析(多変量解析)を行うこともできる(重回帰分析)。

たとえば、上記の例で、血漿量を予測するのに、体重( $x_1$ )だけではなく、性別( $x_2$ )との関連も考慮するなら、線形回帰モデルの式は、次のようになる。

$$y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2$$

また、年齢( $x_3$ )も考慮するなら、次のようになる。

$$y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3$$

このように複数の説明変数を用いた線形回帰モデルを一般化すると、次のようになり、これを多変量回帰モデルという。

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

## (3) ロジスティック回帰モデル

この多変量回帰モデルは、名古屋市調査のように、目的変数が、症状のあり(=1)、なし(=0)の2値しかとらない場合には当てはまらない。 $y = a + b x$ という数式からも明らかなように、線形回帰モデル(多変量回帰モデルも含む)では、目的変数 $y$ の値は、連続した数値となるからである。

そこで、目的変数を、ロジット変換という方法を用いて、イベント(上記例では症状あり)が起こる確率 $p$ を対数オッズの形式にした次の回帰式が用

いられる。ロジット変換によって、目的変数を連続した数値の形 (= p の対数オッズ) にするのである。

これがロジスティック回帰モデルである。

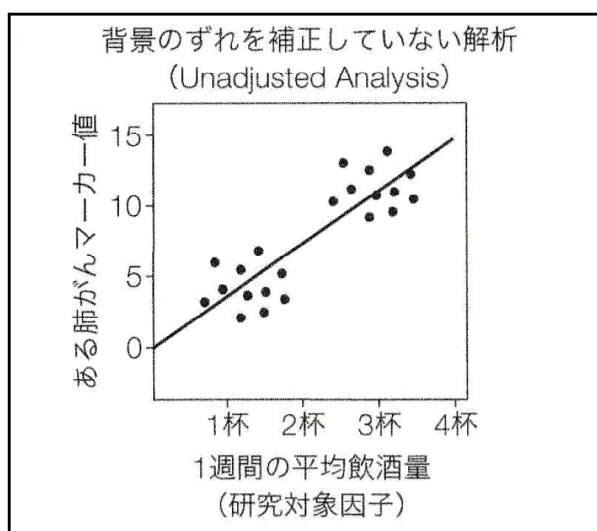
$$\log\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

#### (4) 多変量回帰モデルを用いた交絡調整のメカニズム

多変量回帰モデルは、交絡因子の調整に使用することができる。

以下、新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」 111 頁以下の例にもとづいて説明する。

次の補図 2 は、肺がんと飲酒量の関連を見た研究で、ある肺がんのマーカ一値を y 軸に、それぞれの患者の 1 週間当たりの平均飲酒量を x 軸にしてプロットし、最小 2 乗直線を引いたものである。

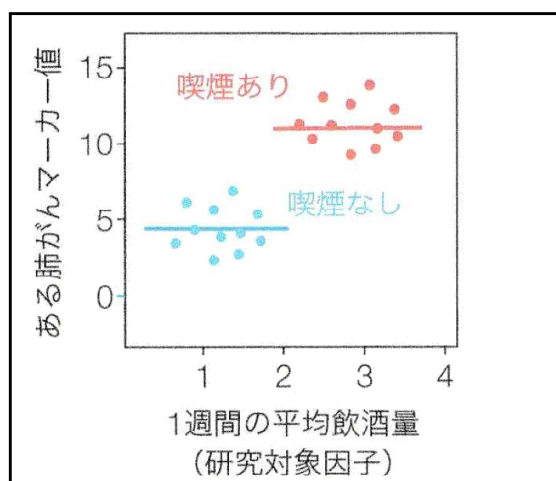


補図 2 「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 111 より

このグラフでは、飲酒量と肺がんマーカー値には、飲酒量が増えるとマーカー値が増えるという相関、すなわち x の増加とともに y が比例的に増加す

る関係があるように見える。

しかし、被験者を喫煙者（赤）と非喫煙者（青）に分けてそれぞれ最小2乗直線を引いてみると、補図3のようになった。



補図3 「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 113より

この図では、飲酒量の多い人はほとんどが喫煙者であり、喫煙者だけ、非喫煙者だけのそれぞれの最小2乗直線の傾きはゼロに近くなっている。ここから、肺がんマーカー値に関連しているのは喫煙であって、飲酒量は関連していないことが分かる。喫煙を考慮しない解析では、飲酒量が多い人に喫煙者が多いという関係があるために、飲酒量と肺がんマーカー値が相関しているかのような結果が出ていたことになる。

このように、交絡因子（喫煙）のカテゴリーによって別々に解析を行うことを層別解析（または層化）といい、交絡の影響を避ける方法の1つである。

この例の交絡は、線形回帰モデルによって調整することができる。

目的変数である肺がんマーカー値に対し、飲酒量だけを説明変数として線形回帰モデルによって統計ソフトで解析すると、次の補表2のようになる。



	回帰係数 推定値	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	標準誤差	t統計量	P値
(Intercept)	2.95	0.29	5.61	1.27	2.31	0.031
Alc	0.33	0.18	0.47	0.068	4.81	0.0001

補表2 「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 1 1 8より (赤枠は当弁護団)

回帰直線の傾きを示す回帰係数推定値は0.33となっている。これは、飲酒量と肺がんマーカ―値の関係が、前記補図2のような右肩上がりの回帰直線で示され、飲酒量が1増えるごとに肺がんマーカ―値が0.33増えることを示している。

これに対し、飲酒量と喫煙を説明変数として解析すると、次の表3のようになる。

	回帰係数 推定値	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	標準誤差	t統計量	P値
(Intercept)	5.00	3.01	6.99	0.95	5.27	4.39e-05
Alc	-0.0068	-0.18	0.16	0.080	-0.085	9.33e-01
Smk	7.00	4.08	9.92	1.39	5.02	7.54e-05

補表3 「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 1 2 0より

切片が5.00、飲酒量Alcの回帰係数推定値は-0.0068でほぼゼロ、喫煙Smkの回帰係数推定値は7.00となっているので、回帰式は次のようになる。

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

$$y \doteq 5 + 0 \times \text{飲酒量} + 7 \times \text{喫煙}$$

すなわち、喫煙あり ( $x_2 = 1$ ) の場合は飲酒量にかかわらず肺がんマーカ―値は12、喫煙なし ( $x_2 = 0$ ) の場合は飲酒量にかかわらず肺がんマ

一カー値は5という、前記補図3と同様の結果になる。

つまり、統計ソフトを使用した線形回帰モデルによる多変量解析によって、層別解析と同様の、喫煙による交絡の影響を排除した結果（飲酒と肺がんマーカー値は相関していない）が得られるのである。

### 3 3つの仮定

#### (1) 線形性の仮定

以上を前提に、ロジスティック回帰モデルの仮定を説明する。

前記（2）の線形回帰モデルの数式

$$y = a + b x$$

は、説明変数  $x$  が1増えれば、目的変数は  $b$  だけ増える（または減る）という関係を示している。（2）補表1の血漿量の例でいえば、体重が1 kg 増えるごとに血漿量が平均0.04 L 増えるという関係になっている。これは、体重が50 kg から51 kg に増えた場合でも、70 kg から71 kg に増えた場合でも、それぞれ血漿量は平均0.04 L 増えるという関係、すなわち体重が増えるごとに血漿量が一様に増えるという線形の（直線的な）関係があることを表している。

統計ソフトを用いて線形回帰分析を行うと、統計ソフトは「説明変数が1増えると目的変数が  $b$  増える（または減る）」という線形の関連性でしか表現できない結果になってしまうため、目的変数と説明変数に線形の関連がない場合には、結果が間違ってしまうのである<sup>\*23\*24</sup>。

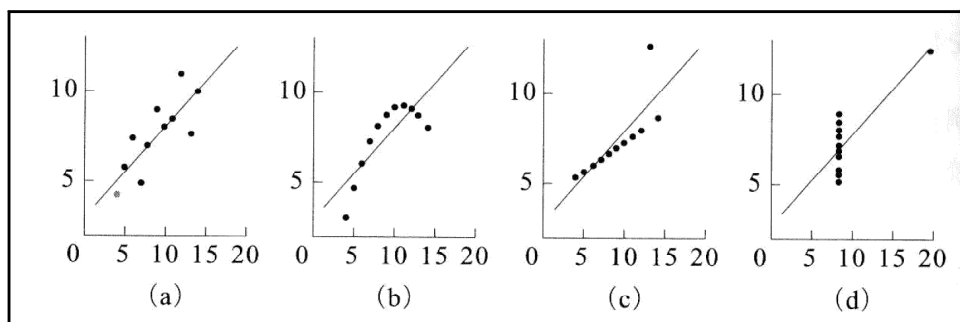
例えば、次の補図4の（a）～（d）の4つのグラフでの  $x$  と  $y$  の関係は明らかに異なっているが、これらの4組のデータを用いて線形回帰モデルに

---

\*23 新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」 p66

\*24 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」 p202

よる回帰分析を行うと、すべてほとんど同じ回帰直線となってしまう（すなわち、同じ切片と回帰係数となってしまう）のである（F. J. アンスコムによる数値例）。



補図4 <sup>\*25</sup>

そのため、線形回帰モデルを用いた回帰分析を行うにあたっては、まずグラフを作成して全体をよく観察し、直線関係と考えてよいかを確認すべきであるとされている<sup>\*26</sup>。

そして、線形に関連がないデータを用いると間違った結果が得られてしまうのは、上記の単変量解析の場合だけでなく、多変量解析の場合でも同じである。

多変量回帰モデルの数式

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

でも、それぞれの説明変数  $x_i$  と目的変数  $y$  は、 $x_i$  が1増えれば  $y$  が  $\beta_i$  だけ一様に増える（または減る）という仮定がおかれている。

さらにロジスティック回帰モデル

\*25 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」p202より

\*26 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」p202～203

$$\log\left(\frac{P_i}{1-P_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

も、右辺は多変量回帰モデルと同じであり、やはり  $x_i$  が 1 増えれば  $y$  が  $\beta_i$  だけ一様に増える（または減る）という線形性の仮定がおかれている。

したがって、線形の関連がないデータに用いると間違った結果が出てしまうため、線形性の確認が必要であることは、ロジスティック回帰モデルも線形回帰モデルと全く同じである<sup>\*27\*28</sup>。

## (2) 類似性の仮定

次に、類似性の仮定について説明する。

多変量回帰モデル及びロジスティック回帰モデルの右辺

$$\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$$

は、他の説明変数の数値と関係なく、すなわち例えば  $x_1$  がどのような値をとったとしても、 $x_2$  が 1 増えれば目的変数は  $\beta_2$  だけ増える（または減る）という関係を示している。つまり、そのような仮定をおいている。

鈴木論文の年齢調整でいえば、 $x_1$  はHPVワクチン接種の有無、 $x_2$  は年齢になるが、この場合、接種あり（ $x_1 = 1$ ）でも接種なし（ $x_1 = 0$ ）でも、年齢  $x_2$  が 1 増えれば目的変数（オッズ）は  $\beta_2$  だけ増える（または減る）という関係になる。

つまり、接種群でも非接種群でも年齢による影響は同じであり、接種群・非接種群それぞれの回帰直線を引けば、いずれも傾きを  $\beta_2$  とする平行な直線となるような関係を仮定している。これが、類似性の仮定である。

---

\*27 新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」 p 179～180

\*28 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」 p287

そのため、接種群と非接種群で年齢による影響が異なる場合（すなわち類似性がない場合）に、統計ソフトでロジスティック回帰分析を行うと、年齢による影響は、ロジスティック回帰モデルによって強制的に両群で同じにされてしまい、間違った結果が算出されてしまう<sup>\*29</sup>。

したがって、名古屋市調査速報のように、非接種群だけの年齢とオッズ比の傾向を示しても、ロジスティック回帰モデルによる年齢調整に適していることの根拠とはならない。

### (3) 交互作用がないこと

続いて、説明変数の間に交互作用（interaction：インターアクション）がある場合について説明する。

説明変数のうち、その研究でとくに目的変数（アウトカム）への影響を見たいものを研究対象因子または曝露因子といい、それ以外の説明変数を共変量という（甲G268 p48）。名古屋市調査の例では、HPVワクチン接種の有無が研究対象因子（曝露因子）、年齢が共変量に当たる。

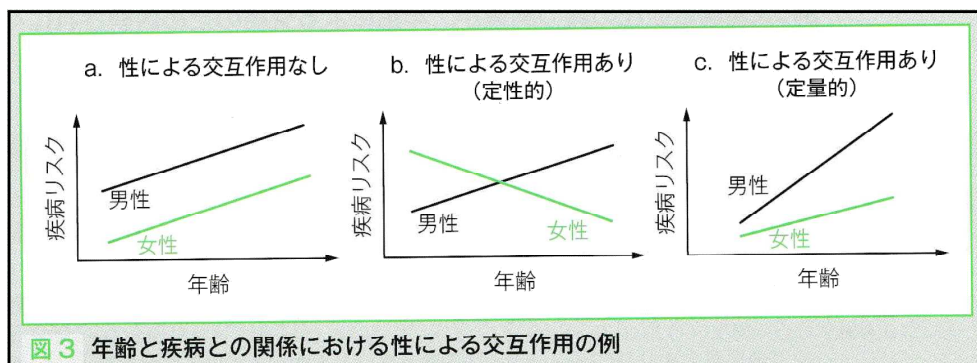
ある因子（共変量）の違いにより研究対象因子（曝露因子）とアウトカム（目的変数）との関係が異なる場合に、その「ある因子」による交互作用がある、という（甲G272 p87）。

たとえば、ある疾病のリスク（アウトカム）と年齢（研究対象因子）の関係に性別（共変量）がどのように影響するかを見る場合に、年齢と性との間の交互作用がなければ、男性群と女性群それぞれの回帰直線の傾きは同じで、平行となる。一方、交互作用がある場合には、両群の回帰直線の傾きが平行とならず、男性では年齢が増えると疾病リスクが上がるが、女性では逆に下

---

\*29 新谷歩「みんなの医療統計 多変量解析編」p123、199

がるという場合は、定性的（または質的）交互作用があるといい、両群とも年齢が増えると疾病リスクが上がるが、回帰直線の傾きが異なる場合には定量的（または量的）交互作用があるという（補図5）。



補図5<sup>\*30</sup>

類似性の仮定の項で述べたとおり、交互作用がある場合のように両群のデータの傾向に類似性がない場合に、そのままこの2つの説明変数（年齢と性）を用いたロジスティック回帰分析を行うと、間違った結果が出てしまう。

そのため、ロジスティック回帰分析を行うにあたっては、交互作用の有無を検討する必要がある<sup>\*31</sup>、交互作用がある場合には、それを考慮に入れた解析方法をとる必要がある。具体的には、ロジスティック回帰モデルに交互作用項を含めて解析し、その有意性について評価する必要がある<sup>\*32</sup>。

\*30 「はじめて学ぶやさしい疫学（改訂第3版）－日本疫学会標準テキスト」 p 87より

\*31 寺尾哲、森川敏彦「生物統計学 標準教科書（改訂増補版）」 p286

\*32 山口拓洋「脳卒中研究に必要な統計学のABC⑤ ロジスティック回帰分析」・分子脳血管病13巻1号 p 95