

COVID-19ワクチン接種と死亡 薬のチェック速報版No195資料

2021.4.26

NPO法人医薬ビジランスセンター
(薬のチェック)

速報版No193で、以下のように発信しましたが、 4月9日には4人に増えました

(2021.3.31号)

『薬のチェック』速報版 No193

COVID-19用ワクチン：

クモ膜下出血で死亡2人

2度あることは3度ある可能性大

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）編集委員会

はじめに

厚生労働省（厚労省）は3月26日、ワクチン副反応検討部会と医薬品副作用調査会の合同部会で、COVID-19用ワクチン（ファイザー社製）を接種後、2人の死亡例の報告を受けたとの情報を公開しました。

それと同時に3月21日までに、約58万回接種が行われ、アナフィラキシーの報告が181件あり、専門家の評価でブライトン基準（註1）で47例がアナフィラキシーとされたことも公表しました。

今回の速報では、2人の死亡例に焦点を当てて、当センターの評価を速報します。

表1：ワクチン接種医療従事者の死亡6人（厚労省、4月9日公表）

○ 今回の審議会（4月4日時点、47日間）までに、死亡として報告された事例は6件（報告された死因は出血性脳卒中4件、急性心不全1件、溺死1件）であった。

No.	年齢	接種回数	性別	接種日	発生日	死亡までの期間	報告された死因	診断根拠等
1	61歳	1	女性	2021/2/26	2021/3/1	3日	くも膜下出血	髄液検査
2	26歳	1	女性	2021/3/19	2021/3/23	4日	小脳出血 くも膜下出血	CT
3	72歳	1	女性	2021/3/24	2021/3/27	3日	脳出血	CT
4	65歳	1	男性	2021/3/9	2021/3/28	19日	急性心不全	心臓死以外の原因となる 所見なし
5	62歳	2	男性	2021/4/1	2021/4/2	1日	溺死	解剖
6※	69歳	1	女性	2021/3/17	2021/3/26	9日	脳出血	解剖

※2021/3/30に製造販売業者から厚生労働省に一報。詳細調査の後、4/6に副反応疑い報告がなされた。以降は3/30に報告がなされたものとして処理

<参考> 出血性脳卒中による死亡数について

出血性脳卒中による死亡発生頻度の比較

- ワクチン接種後の副反応疑い報告に基づく1人1日当たりの死亡の頻度と、死亡届に基づく1人1日当たりの死亡の頻度を比較する。

出血性脳卒中による死亡の、100万人・日当たりの発生率 <発生件数/（人数×観察期間）>

$$\text{ワクチン接種群の出血性脳卒中による死亡の報告の発生率} = \frac{\text{出血性脳卒中による死亡報告数}}{\text{ワクチン接種延べ人数} \times \text{観察期間}} = \frac{4}{(913,341+183,357) \times 30} = \underline{0.12\text{件}/100\text{万人} \cdot \text{日}}$$

※ワクチン接種群において、接種後に副反応を疑う事象が生じた際に報告が行われる期間は医師の判断によるが、ここでは、例えば、接種から1ヶ月（30日）以内に事象が生じた場合に報告されると仮定し、観察期間を30日として算出した。
仮定により結果が異なることに注意が必要であり、例えば、観察期間を9日間（注）とした場合には、0.41件/100万人・日となる。
（注）死亡の報告例4例のうち、接種後最も経過してから死亡した例は9日であったことによる。

$$\text{一般人口での出血性脳卒中の発生率} = \frac{\text{出血性脳卒中による年間死亡数}}{\text{総人口} \times \text{年間の日数}} = \frac{44,507}{126,254,000 \times 365} = \underline{0.97\text{件}/100\text{万人} \cdot \text{日}}$$

<数値の出典等について>

- 人口統計（令和元年9月報）において平成31年4月1日現在（確定値）の総人口は1億2625万4千人。
- 人口動態統計による令和元年1年間の出血性脳卒中（くも膜下出血及び脳出血）による死亡者は44,507人。
- 2021年2月17日～4月4日までに各施設が17時時点の実績をワクチン接種円滑化システム（V-SYS）を通して報告した総接種回数は1,096,698接種（1回目913,341接種、2回目183,357接種）。
- 副反応疑い報告制度による、出血性脳卒中（くも膜下出血あるいは脳（内）出血）による死亡の報告例は4例。

＜参考＞日本における死因別死亡数の統計

人口動態統計によると、全年齢における令和元年1年間の総死亡者は1,381,093人、出血性脳卒中（くも膜下出血及び脳出血）による死亡者は44,507人（11,731人及び32,776人）であった。

			全年齢																			
<p>薬のチェックの解析に用いたくも膜下出血と脳内出血死亡数</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 15%;">I60 くも膜下出血</td> <td style="width: 15%;">総数</td> <td style="width: 15%; text-align: right;">9,918</td> </tr> <tr> <td></td> <td>男 M.</td> <td style="text-align: right;">3,749</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女 F.</td> <td style="text-align: right;">6,169</td> </tr> <tr> <td>I61 脳内出血</td> <td>総数</td> <td style="text-align: right;">23,982</td> </tr> <tr> <td></td> <td>男 M.</td> <td style="text-align: right;">13,471</td> </tr> <tr> <td></td> <td>女 F.</td> <td style="text-align: right;">10,511</td> </tr> </table> <p>2019年における死亡数（人）</p> <p>11,731+32,776=44,507</p> <p>9,918+23,982=33,900</p> <p>なぜ、1万人以上違う？</p>	I60 くも膜下出血	総数	9,918		男 M.	3,749		女 F.	6,169	I61 脳内出血	総数	23,982		男 M.	13,471		女 F.	10,511	死因総計	総数	1,381,093	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">出血性脳卒中に相当</div>
	I60 くも膜下出血	総数	9,918																			
		男 M.	3,749																			
		女 F.	6,169																			
	I61 脳内出血	総数	23,982																			
		男 M.	13,471																			
		女 F.	10,511																			
			男	707,421																		
			女	673,672																		
		(I60-I69) 脳血管疾患	総数	106,552																		
			男	51,768																		
			女	54,784																		
		I60 くも膜下出血	総数	11,731																		
			男	4,319																		
		女	7,412																			
	I61 脳内出血	総数	32,776																			
		男	17,957																			
		女	14,819																			
	新生物<腫瘍>	総数	389,867																			
		男	227,545																			
		女	162,322																			
	(C00-C96)悪性新生物<腫瘍>	総数	376,425																			
		男	220,339																			
		女	156,086																			
	C71 脳の悪性新生物<腫瘍>	総数	2,660																			
		男	1,533																			
		女	1,127																			
	D43 脳及び中枢神経系の性状不詳又は不明の新生物<腫瘍>	総数	2,125																			
		男	1,055																			
		女	1,070																			

【実例2】くも膜下出血の後遺症

「くも膜下出血の後遺症」の場合、「後遺症」を参照すると適切なコードを探することができます。しかし、「出血」から参照した場合は、次の通りになります。

出血素因者（家族制）（遺伝性）（異常，血液凝固も参照） D68.9

…（略）

出血（性） R58

—アデノイド J35.8

—グラフ卵のう＜囊＞胞（破裂性） N83.0

…（略）

—レンズ核線条体動脈 I 61.0

—くも膜—出血，くも膜下を参照

—くも膜下（非外傷性） I 60.9

—下記からの

…（略）

—胃 K92.2

—潰瘍—潰瘍，胃，出血を伴うものを参照

…（略）

出産—分娩を参照

出産＜分娩＞＜出生＞

—ショック，新生児 P96.8

上記より「出血」→「くも膜下（非外傷性）」を参照し、**I 60.9**というコードが見つかります。

次に、内容例示表の **I 60.9** を見ます。

I 60 くも膜下出血

Subarachnoid haemorrhage

包含：脳動脈瘤出血

除外：くも膜下出血の続発・後遺症（I 69.0）

I 60.0 頸動脈サイフォン及び頸動脈分岐部からのくも膜下出血

…（略）

I 60.9 くも膜下出血，詳細不明

（先天性）脳動脈瘤出血NOS

I 69 脳血管疾患の続発・後遺症

Sequelae of cerebrovascular disease

注：…（略）

I 69.0 くも膜下出血の続発・後遺症

I 69.1 脳内出血の続発・後遺症

内容例示表では確かに「I 60.9 くも膜下出血，詳細不明」とありますが、I 60に「くも膜下出血の続発・後遺症（I 69.0）」は除外との記載があります。そのため、実例2をコードする際は、I 69.0にコードするのが適当です。

なお、「後遺症」を参照し、「続発・後遺症」→「出血」→「くも<蜘蛛>膜下」と参照すると、同様にI 69.0にコードされることがわかります。

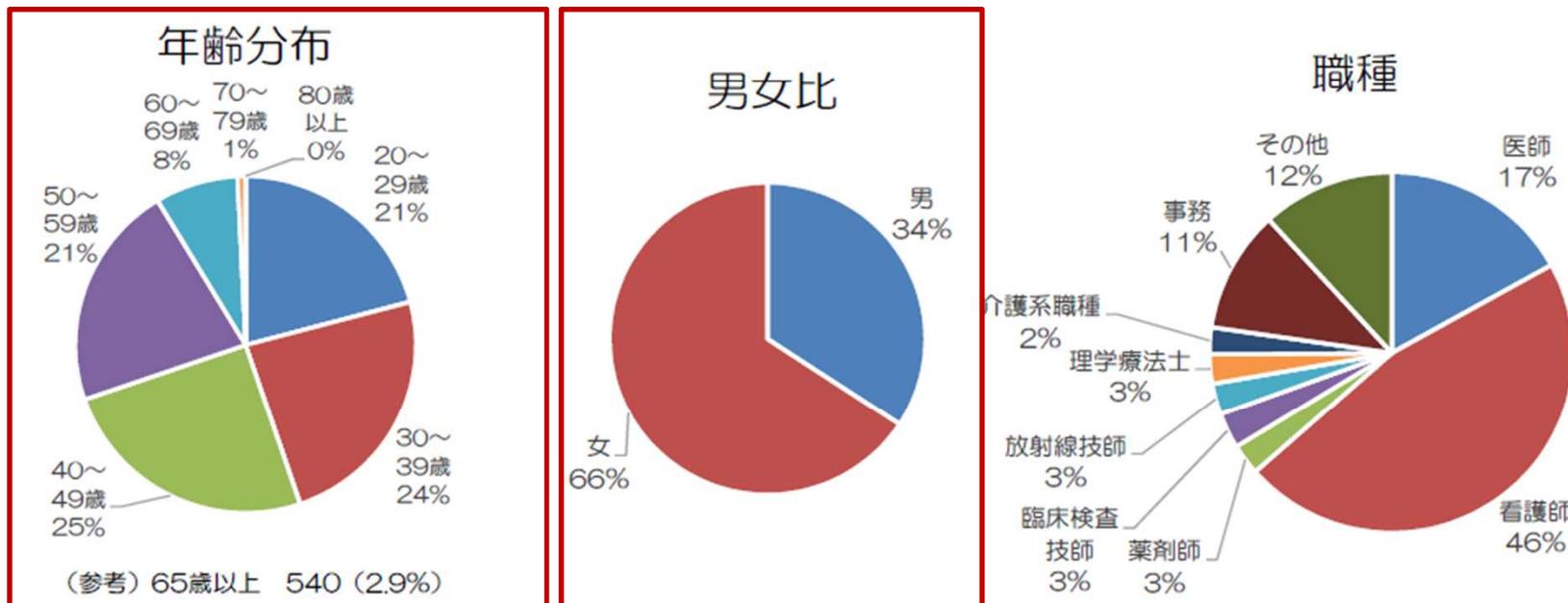
（参考）

上記の内容例示表の例に記載されている「NOS」は、“not otherwise specified”の略で、より詳細な部位、急性・慢性の別、性状など他に詳細な説明や記載がないものを意味しています。上記例では、カルテ等に頸動脈や中大脳動脈など詳細な情報が記載されている場合は、それぞれのコードが選択されますが、単に「脳動脈瘤出血」としか記載されていない場合は、I 60.9にコードされることとなります。

適切な統計を得るためには、実際の診断に携わる医師の適切な判断とコード体系に即した詳しい医療情報の記載が望まれます。

先行接種 被接種者の人口統計学的特性

2021年2月25日15:00現在登録数 18,794例



治療中疾患	人数	割合
高血圧	1,642	8.7%
脂質異常症	948	5.0%
糖尿病	392	2.1%
気管支喘息	407	2.2%
アトピー性皮膚炎	537	2.9%
その他	2,395	12.7%
なし	13,837	73.6%

n=18,794

既往歴	人数	割合
気管支喘息	1,845	9.8%
悪性腫瘍	383	2.0%
いずれもなし	16,601	88.3%

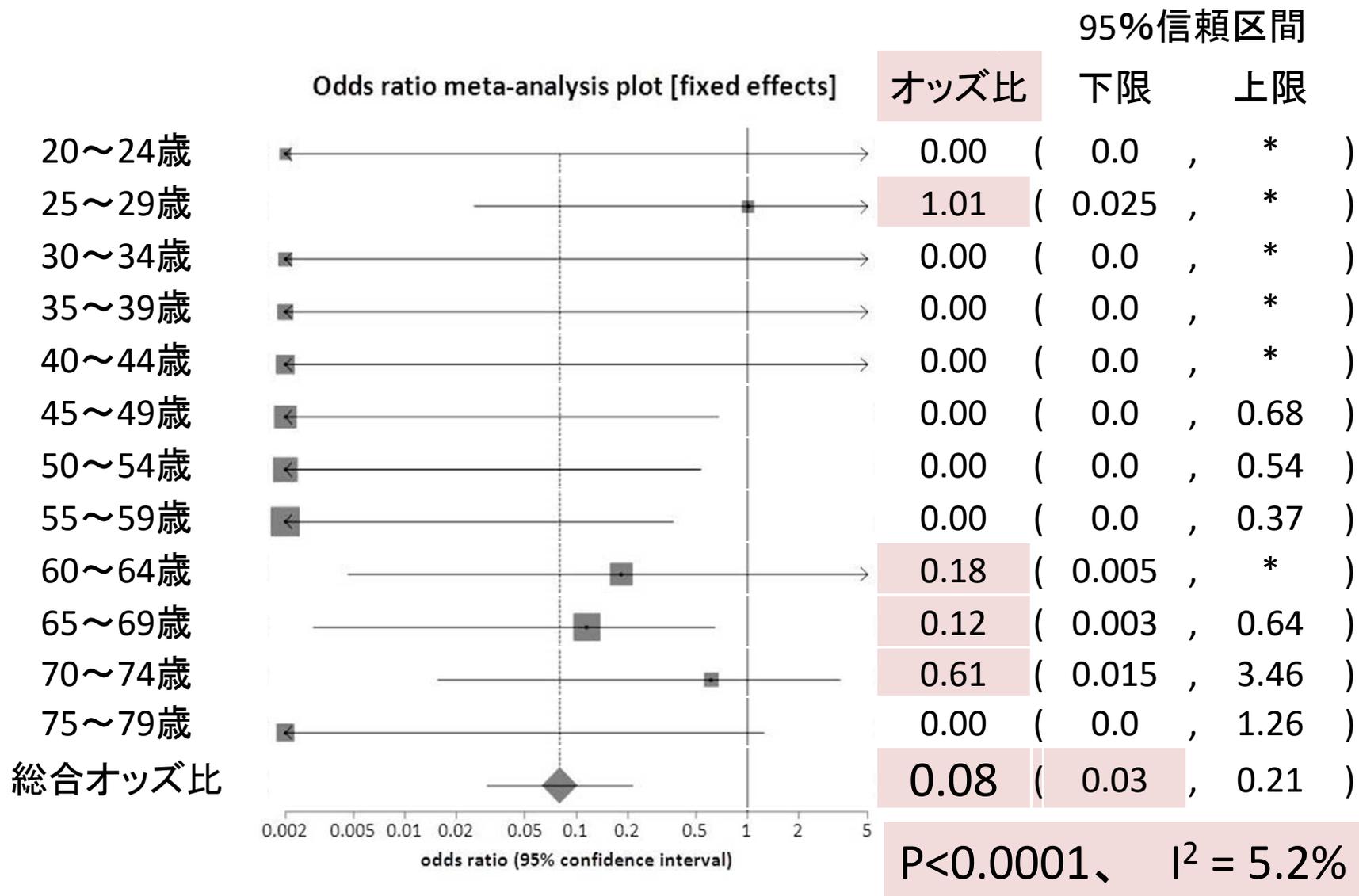
n=18,794

接種回数110万回に適用した場合の性年齢別人年の推定

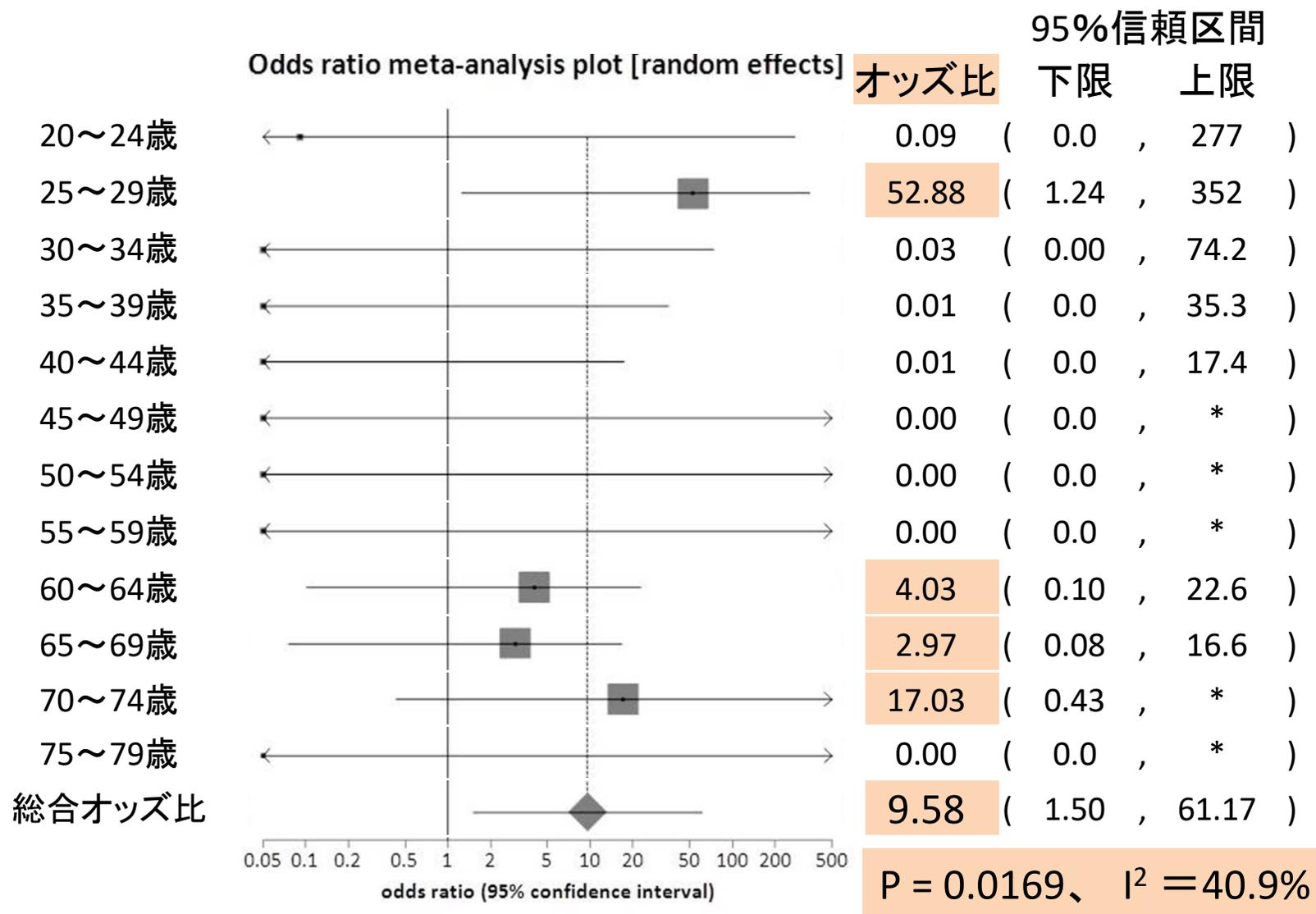
2021-4-9公表データをCOVID-19用ワクチン初期接種者の性年齢割合を適用した場合

年齢	A. %	B. 接種者数	C. 20日観察人年 B×20 /365	D. 女性 66% C× 0.66	E. 女性5 歳毎 D/2	ワクチン接種者			女性総人口			
						観察 人年	総 死亡数	出血性 脳卒中 死亡数	人数 (人年)	総 死亡数	出血性 脳卒中 死亡数	
20～29	21	230,307	12,620	8,329	4,164	20～24歳	4,164	0	0	2,897,172	612	10
						25～29歳	4,164	1	1	2,862,291	683	13
30～39	24	263,208	14,422	9,519	4,759	30～34歳	4,759	0	0	3,174,819	1,017	34
						35～39歳	4,759	0	0	3,604,575	1,626	80
40～49	25	274,175	15,023	9,915	4,958	40～44歳	4,958	0	0	4,199,110	2,924	180
						45～49歳	4,958	0	0	4,748,647	5,222	378
50～59	21	230,307	12,620	8,329	4,164	50～54歳	4,164	0	0	4,174,792	6,899	455
						55～59歳	4,164	0	0	3,796,969	9,116	491
60～69	8	87,736	4,807	3,173	1,586	60～64歳	1,586	1	1	3,768,173	12,934	589
						65～69歳	1,586	1	1	4,462,123	24,250	947
70～79	1	10,967	601	397	198	70～74歳	198	1	1	4,568,709	37,386	1,359
						75～79歳	198	0	0	3,986,306	58,635	2,101
合計	100	1,096,698	60,093	39,661								

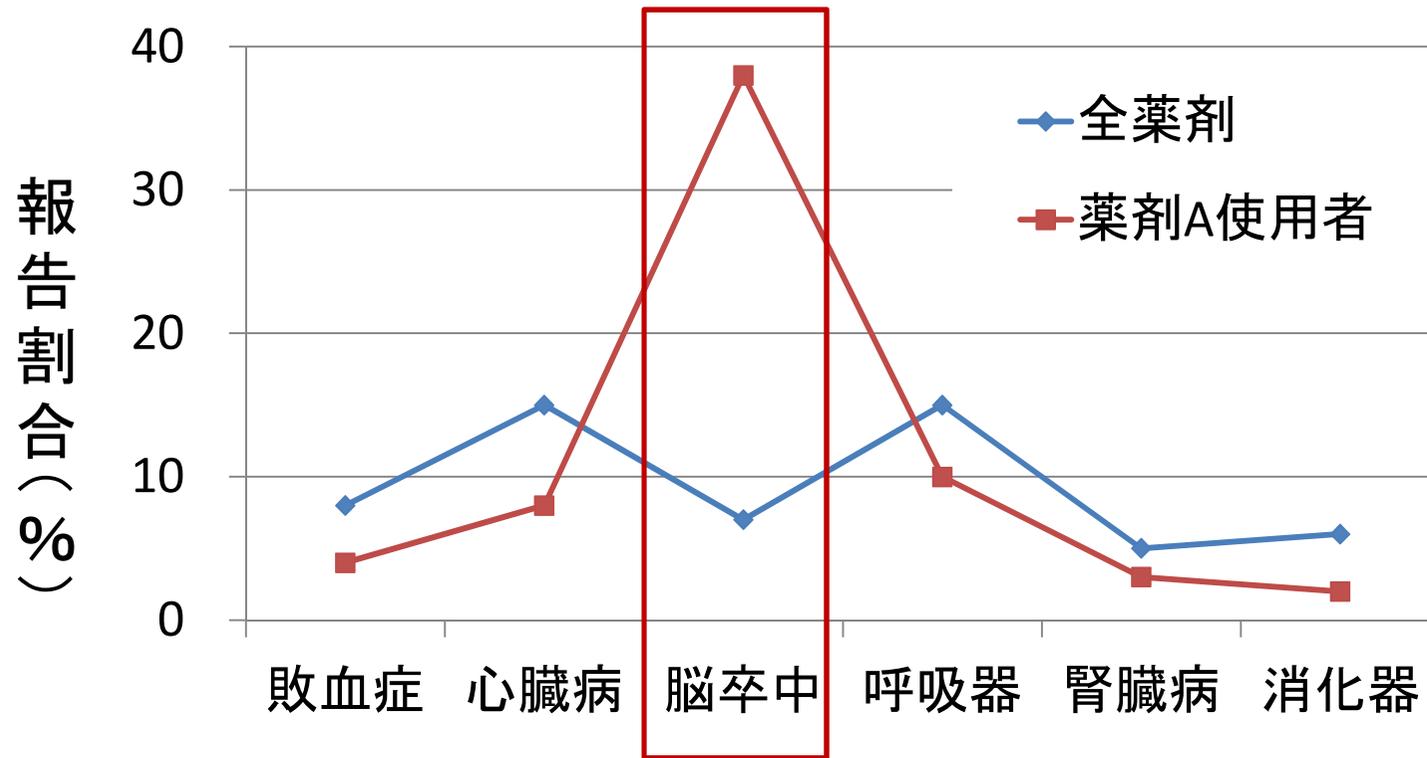
ワクチン接種者の総死亡率は一般人口の12分の1



女性ワクチン接種者の脳出血死亡率は一般人口の約10倍



薬剤の害に関するシグナル検出方法の原理



死亡の原因となった疾患

脳卒中以外は、他の薬剤による副作用(害反応)報告の傾向とほぼ同じだが、脳卒中だけが突出して、他の薬剤による副作用(害反応)報告の傾向と異なっている⇒薬剤使用と因果関係がありそうだ。

薬剤の害作用に関するシグナル検出の方法

PRRとRORについて: disproportionality=非比例性の検出方法

	注目副作用	他の副作用	合計
注目薬剤	a	b	a+b=t1
他の薬剤	c	d	c+d
全薬剤	a+c	b+d	a+b+c+d=T

PRR: Proportional Reporting Ratio

$$= \frac{\text{注目薬剤の注目副作用の割合: } a/t1}{\text{全薬剤の注目副作用の割合: } (a+c)/T}$$

	注目副作用	他の副作用
注目薬剤	a	b
他の薬剤	c	d

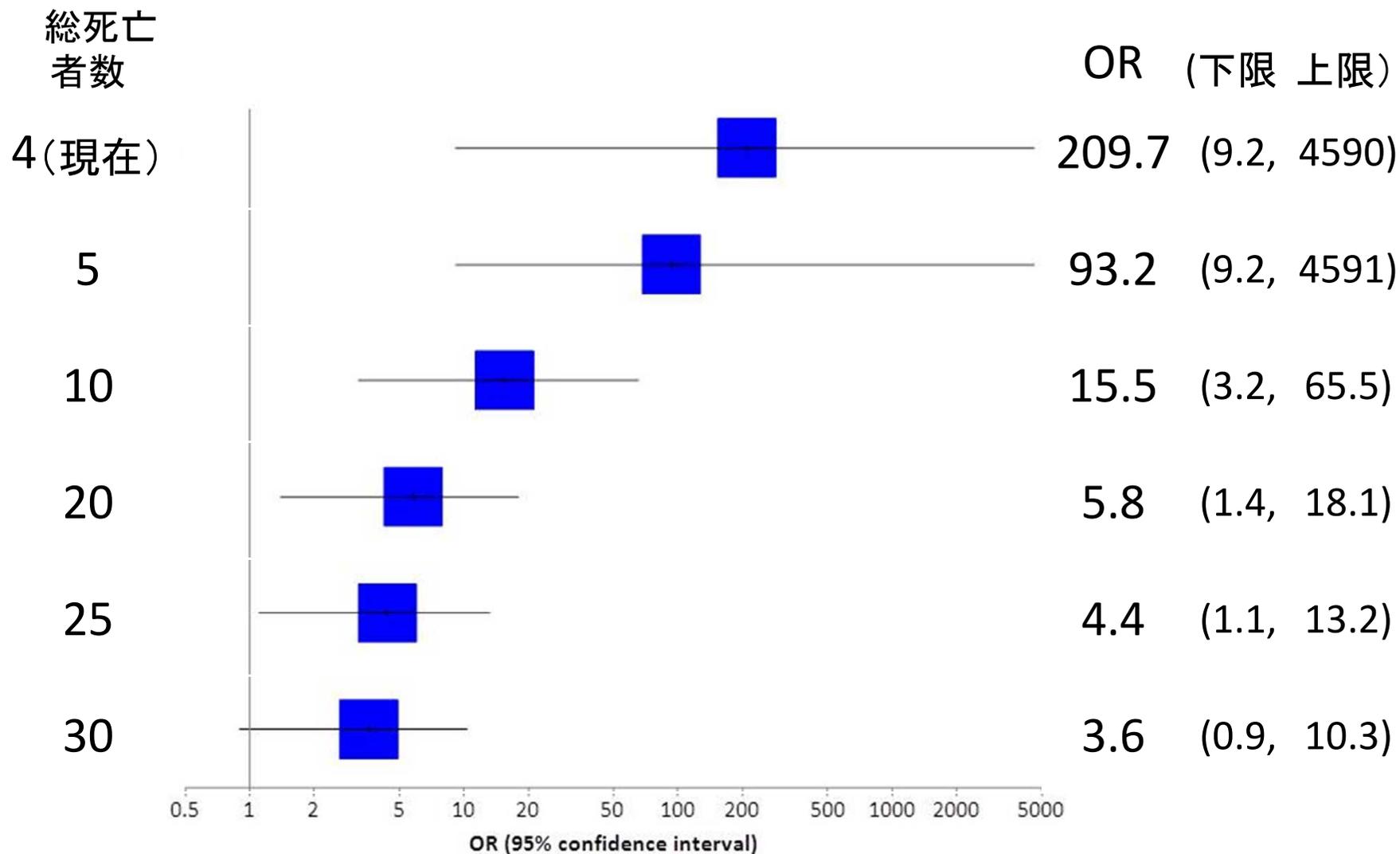
ROR: Reporting Odds Ratio

$$= \frac{\text{注目薬剤の注目副作用オッズ } a/b}{\text{他の薬剤の注目副作用オッズ } c/d} = \frac{ad}{bc}$$

突出して大きければ, 偶然ではなく, 因果関係があるために多く報告されたと推測する。

1) PRR or ROR ≥ 2 , 2) カイ2乗値 ≥ 4 ($p < 0.05$), 3) a=報告数 ≥ 3 件 ならば シグナル

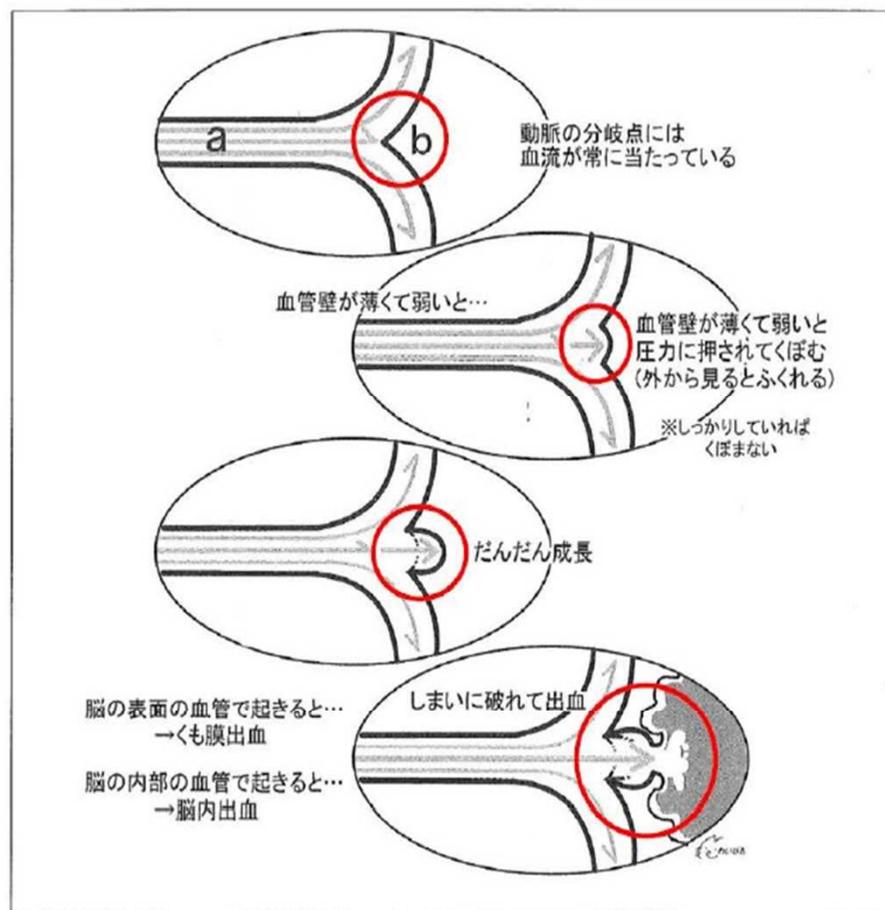
COVID-19用ワクチンを接種した女性の総死亡に占める出血性脳卒中死亡オッズは全人口の総死亡に占める出血性脳卒中死亡オッズに対して約200倍(ROR=209.7)



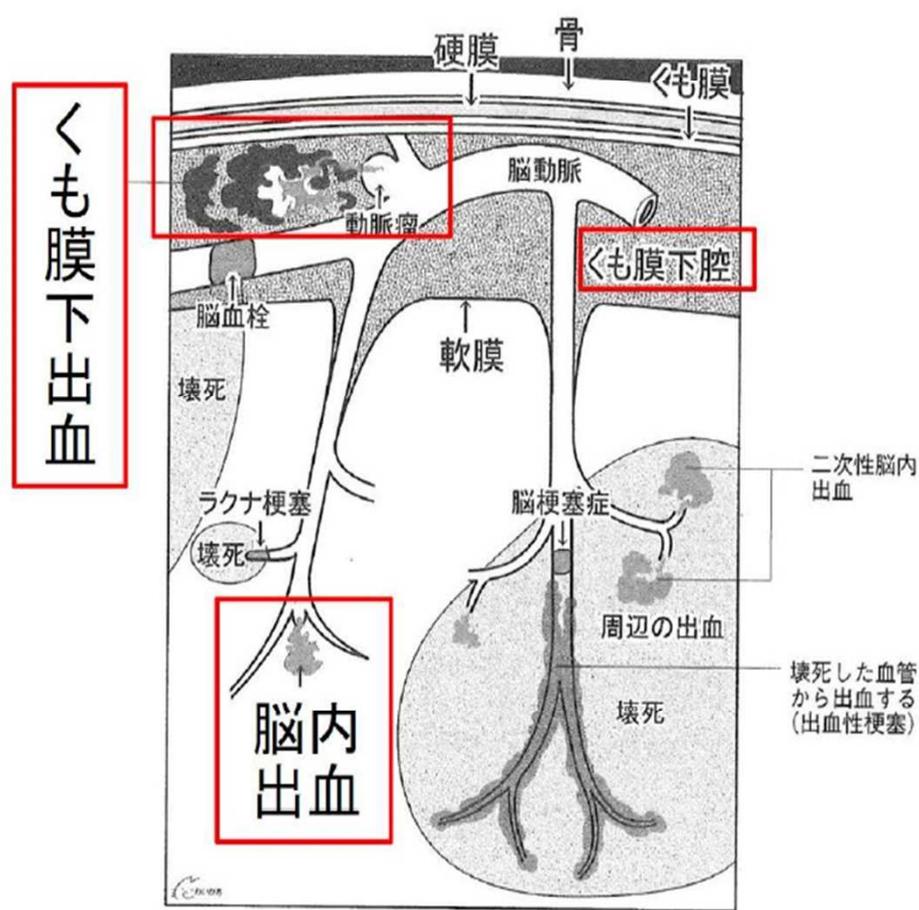
今後出血性脳卒中死亡が少なく、25人中4人であっても、RORは有意

図:くも膜下出血と脳内出血

A.起こり方



B:起こる部位の違い



「薬のチェックは命のチェック」、No26 (2007年4月) 「脳卒中」特集より改変引用

ワクチン接種後頭痛や局所の痛みで 血圧は上がる

- 症例1では、日頃から頭痛をよく訴えていたとのことですが、ワクチン接種後にも頭痛があり、その他局所の痛みや、体調不良のさらなる悪化で、血圧が上昇し、ついには動脈瘤が破綻した可能性があります。
- 症例2では、頭部CTで、小脳左半球の小脳橋角部にかけて直径3.5cmの血腫と、その周囲にくも膜下出血の広がりがあり、血腫は動脈瘤の可能性が指摘されています。いずれにしても、ワクチン接種後の様々な不快な症状で血圧が上昇したことで、血管の破綻が生じた可能性が否定できません。

COVID-19では死亡0だがワクチンで 1人死亡(20代女性)

- さらに重要なことは、25～29歳の女性で、COVID-19(新型コロナウイルス感染症)で死亡した人は、2020年1月以来4月4日現在、1人もいませんが、25～29歳の女性が約7.6万人がワクチンを接種して、4日目に1人が死亡した、という事実です。
- 出血性脳卒中で死亡した4人はいずれも医療関係者です。
- しかし、今後、医療従事者以外に接種が広がるにしたがって、COVID-19による死亡よりも、ワクチンによる死亡が多くなる可能性を具体的に心配する必要がある、ということを示しています。