

SARS-CoV-2 ワクチンと心筋炎死亡リスク上昇:

日本の一般人口との比較研究

渡邊 晋太郎¹, 浜 六郎^{2*}

1. ジャパンマリンユナイテッド株式会社 呉事業所
2. NPO 法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）（*責任著者）

免責事項

本内容は著者個人の見解であり、所属組織の公式見解ではない。

キーワード

疫学、COVID-19、有害事象

資金援助

本研究はいかなる資金援助も受けていない

倫理的配慮

本研究は日本政府が公表したデータのみに基づいて行ったため、倫理審査委員会への付議は行っていない。日本の法・ガイドラインに則ると、本研究は倫理審査委員会へ付議する必要はない。

要約

目的：SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎死亡との関連を調査すること

研究デザイン：人口ベースの死亡率比較研究

調査対象：日本

対象者：ワクチン接種群は、2022年2月14日までにSARS-CoV-2 ワクチンを1回または2回接種した12歳以上の99,834,543人とし、対照群は2017～2019年に10歳以上だった人とした。

主アウトカム評価指標：2022年8月5日に厚生労働省から発表された情報に記載されていたワクチン接種後の心筋炎死亡のうち、接種28日以内に心筋炎症状を発症した例を接種後の心筋炎死亡例と定義した。この情報にもとづき、10歳区分毎に、ワクチン接種者の心筋炎死亡率と2017～2019年の心筋炎死亡率とを比較することで、10歳区分毎の心筋炎死亡率比（Myocarditis mortality rate ratio：MMRR）を求めた。あわせて全年齢、40歳未満、40～59歳、60歳以上に分けて心筋炎の標準化死亡比（Standardised mortality ratio：SMR）を計算した。さらに、補足解析として、10歳階級別の死亡率オッズ比（MOR）の算出と、MMRRとSMRをそれぞれ0.24で割って算出した健康ワクチン効果調整MMRR（adMMRR）および調整SMR（adSMR）も求めた。

結果：MMRR（95%信頼区間）は、20代で4.03（0.77～13.60）、30代で6.69（2.24～16.71）、40代で3.89（1.48～8.64）であった。心筋炎のSMRは、全年齢で2.01（1.44～2.80）、60歳以上では1.65（1.07～2.55）であった。健康者接種バイアスで補正した補正MMRRと補正SMRは、それぞれ粗MMRR、粗SMRの約4倍であった。心筋炎によるMORは205.60（133.52～311.94）であった。

結論：SARS-CoV-2 ワクチン接種は、若年成人だけでなく、高齢者を含むすべての年齢層において、心筋炎による死亡リスクの増加と関連していた。健康者接種バイアスの影響を考慮すると、心筋炎死亡リスクは見かけのリスクの4倍以上になりうる。さらに、接種後死亡の過小報告をも考慮すると、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎のリスクは、これまでの文献で指摘されてきたよりも深刻であると考えられる。

結論

SARS-CoV-2 ワクチンの安全性に関する懸念の中で、心筋炎は、添付文書に”Post marketing data demonstrate increased risks of myocarditis and pericarditis：市販後調査データで心筋炎と心膜炎のリスク上昇が認められている”と警告されている最も重要な害反応の一つである[1,2]。米国疾病対策予防センター（CDC）が、SARS-CoV-2 ワクチンと心筋炎の関連性を指摘してから[3]、多くの症例報告がなされ[4]、いくつかの死亡例も発表されている[5-12]。日本では、27歳のプロスポーツ選手で整形外科疾患以外に既往のない人が、mRNA-1273（Moderna）ワクチン初回接種8日目に心停止で病院に運ばれ、その後死亡して解剖の結果、心筋炎が判明した例がある[12]。コホート研究では、心筋炎の発生率は16歳から29歳の男性患者で最も高いと報告されている[13]。比較疫学研究では、SARS-CoV-2 ワクチン接種は、例外なく特に青年・若年成人における心筋炎のリスク上昇と関連していることが示されている[14-18]。しかしながら、これらの研究ではワクチン接種後の心筋炎は軽度であると報告されており[14,16]、死亡例には焦点が当たっていない[14-18]。SARS-CoV-2 ワクチンの添付文書でもワクチン接種後の心筋炎死亡の可能性について言及されておらず[1,2]、ワクチンのリスク上昇と心筋炎死亡の関連性を検討した疫学研究は見当たらない。

本研究の目的は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡との関連を、一般人口集団と比較することである。さらには、SARS-CoV-2 ワクチンの使用に際して、特に死亡への健康者接種バイアスによる影響を新たに検討し、ワクチン接種後の総死亡を解析し、死亡に関する過少報告の問題を検討した。

方法

本研究は日本において、心筋炎死亡率を SARS-CoV-2 ワクチン接種者と対照一般人口とで比較したものである。本研究に用いた資料は、日本政府が公開した資料および人口動態統計である。

情報源と症例の定義

1. SARS-CoV-2 ワクチン接種後人口集団

SARS-CoV-2 ワクチン接種者は、日本でワクチン接種が2021年2月17日に開始されて以降、2022年2月14日までにSARS-CoV-2 ワクチンの初回接種または2回目接種を受けた人と定義した。首相官邸ホームページには、性別やワクチンの種類などの情報が省略された形で、10歳階級毎に接種回数別の接種者数が公表されている[19]。それによると、1回目接種者は99,834,543人、2回目は99,117,143人であった。12歳以上の日本の人口集団のうち89.6%がSARS-CoV-2 ワクチンを少なくとも1回接種していた。

また、全年齢層を合わせたワクチンの種類別・接種回数別の接種人口も公開されている[20]。これらの情報をもとに、1回目と2回目の平均接種間隔を推定した。年齢層別接種者数の合

計とワクチン種類別の接種者数の合計に齟齬があったが、報告例の中に年齢階層不明の接種者が存在するためと考えられた。

2. SARS-CoV-2 ワクチン接種後の死亡例

SARS-CoV-2 ワクチン接種後の死亡例のデータは、2022年8月5日に開催された第82回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和4年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）の資料「新型コロナウイルスワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要」（部会資料）のpdfファイルから抽出した[21-23]。同部会では7月22日までに報告された死亡例が挙げられており、その時点でのワクチン接種後死亡の総数は1,797例であった（図1）。

SARS-CoV-2 ワクチンは、医師が接種との関連性が高いと判断した重篤な害反応に関しては報告が求められており[24]、その後、接種後28日以内に発生した心筋炎、心膜炎、血栓症について、医師が接種との関連を疑った場合は「積極的に報告するよう検討すること」とされた。したがって、死亡率比較のために用いた死亡例については、「SARS-CoV-2 ワクチンの最終接種28日以内に、死亡に至る症状・所見の発症が記載された場合」と定義した（症状・所見の発症例を含めた理由は後述する）。この定義に該当した接種後死亡は1,362例であった（図1）。

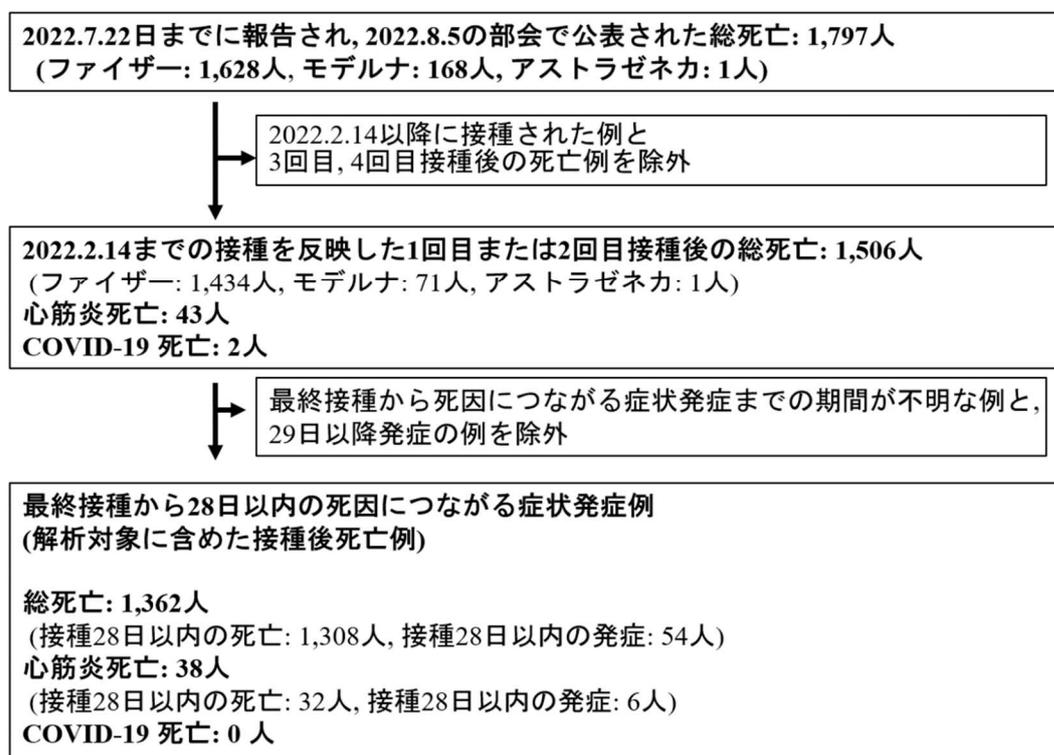


図1.解析対象としたワクチン接種後死亡例(2022.8.5の部会資料参照)

3. SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡

ワクチン接種後の心筋炎死亡例は、診断方法にかかわらず、上述した部会資料の死因欄に「心筋炎」と記載されていた例を抽出し、これを国際疾病及び関連保健問題の統計分類（ICD-10）第10版におけるI40（急性心筋炎）死亡と分類した。

2022年8月5日時点の部会資料によると、心筋炎死亡の報告数は38例であり、うち27件は2022年2月18日時点で報告されていたが、その後新たに11件が追加報告された。

心筋炎の診断根拠を2022年8月5日時点の部会資料の情報に基づいて以下のように分類した。すなわち、1. 剖検および/または心筋生検、2. 血液検査によるトロポニン上昇、3. その他の血液検査および/または（心電図および/または心臓超音波検査）、4. 症状のみ、の4段階である。下位の診断根拠には、上位の診断根拠は含まれない。

4. ワクチン接種者の曝露人年の計算

初回接種から2回目接種までの平均期間は、ワクチンの3製剤で異なっていた。2回目の接種回数は、BNT162b（ファイザー製ワクチン）が84,023,380回、mRNA-1273（モデルナ製ワクチン）が16,090,036回、ChAdOx1 nCoV-19（アストラゼネカ製ワクチン）が58,300回であった（付表S1）。年齢群別、ワクチン種類別の接種回数は開示されていないため、初回接種から2回目接種までの加重平均日数22.14日を、全年齢層での初回から2回目接種までの期間と推定した（付表S2）。

以上の情報をもとに、1回接種と2回目の接種の観察人年を以下のように算出した。

$D = (A \times 22.14 + B \times 5.86) / 365$ 、 $E = C \times 28 / 365$ 、 $F = D + E$ 。

ただし、22.14は初回接種から2回目の接種までの加重平均日数、 $5.86 = 28$ 日（観察期間） $- 22.14$ 。

Aは1回目の接種者数、Bは1回目だけの接種者数、Cは2回目の接種者数、Dは1回目の接種者人年、Eは2回目の接種者人年、Fは総人年である。

5. 対照一般人口集団とその死亡率

COVID-19流行前である2017年から2019年までの人口を対照一般人口集団と定義し、それぞれのデータは人口動態推計から抽出した。また、2017年から2019年の3年間の10歳階級別の心筋炎死亡数を人口動態統計から抽出し、対照一般人口集団の心筋炎死亡率を算出した[30-35]。

アウトカム指標の計算と統計解析方法

主アウトカムの指標は心筋炎死亡率とし、対照一般人口のデータから予測される死亡数（予測死亡数）および予測死亡率と、実際に観察された心筋炎の死亡数および死亡率とを比較した。10歳階級別の心筋炎死亡率比（Myocarditis mortality rate ratio: MMRR）およびその95%信頼区間（95% Confidence interval: 95%CI）を算出した。感度分析として以下の分析も実施した。

- 1) 10 歳階級別に層化して計算した全年齢の標準化死亡比 (Standardised mortality ratio: SMR)。
- 2) 年齢階級を 3 区分 (12~39 歳, 40~59 歳, 60 歳以上) して求めた SMR。
- 3) 1 回目または 2 回目接種後の接種回数別の SMR。
- 4) 総死亡の SMR。
- 5) 報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) を応用した、10 歳年齢階級別の心筋炎死亡オッズ比 (Mortality Odds Ratio: MOR) [36]。
- 6) 健常者接種バイアスで調整した MMRR と SMR : SARS-CoV-2 ワクチンの健康者接種バイアスは、対照一般人口死亡率に対するワクチン接種人口の死亡率として、およそ 0.10~0.24 と推定されている[26, 27]。健常者接種バイアスで調整した MMRR (adjusted MMRR: adMMRR) おとび、調整 SMR (adjusted SMR: adSMR) は、MMRR と SMR をそれぞれ 0.10 ないし 0.24 で除して求めた。

ワクチンの最終接種から 28 日以内に、心筋炎などによる死亡につながる症状を発症した接種者を、心筋炎死亡例として対照一般人口と比較することが適切である理由は、以下の通りである。

対照一般人口では、死亡に至る心筋炎の症状・所見が観察期間 (年初から年末まで) に発症して、観察期間後に死亡した症例は死亡率計算に含まれない。そして、観察期間前に発症して観察期間中に死亡した症例は死亡率計算に含まれる (補足図 S1a)。

一方、ワクチン接種後では、ワクチン接種前にすでに死亡につながる心筋炎の症状・所見が出現している場合には、ワクチンとの関連が否定できない、もしくは関連が疑われる死亡例として報告されることはなく、死亡率の解析に含まれることはない。したがって、対照一般人口と公平な比較をするためには、死亡に至る心筋炎の症状・所見が観察期間中に発現した症例は、ワクチン接種集団の死亡率解析に含めるのが適切である (補足図 S1b)。

同様の方法でワクチン接種後人口の総死亡数を算出し、予測死亡数と観察死亡数とを比較した。

統計解析はすべて Stats Direct (Version 3.3.5) を用いて行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。本研究は探索的研究であり、仮説検証する目的で予めデザインした研究ではないため、統計的多重性は検証していない。

倫理的配慮

本研究は、公表データに基づいて行ったため、倫理的委員会への付議は不要である。

患者・一般市民の参加

本内容は緊急の研究課題であり、デザインや分析に患者や一般市民は関与していない。

結果

解析対象となったワクチン接種後死亡は 1,362 例であり、うち心筋炎死亡は 38 例である。

その詳細を表 1 に示した。

心筋炎による死亡例は、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の他の死亡例に比べて、若年者、mRNA-1273(モデルナワクチン)接種者、2 回目接種者に多く発生した。心筋炎診断の半数は剖検または心筋生検によりなされた。

表 2 には、年齢別のワクチン接種者数と、それに基づいて算出した観察人年を示し、表 3 には対照一般人口として用いた 2017～2019 年の人口、死因、およびそれらの粗死亡率を示し、各年の詳細は付表 S3 に示した。

表 1. SARS-CoV-2 ワクチン接種後死亡者の内訳 ^{*a}

	総死亡 N (%)	心筋炎死亡 N (%)
	1,362 (100)	38 (100)
年齢層	<i>P</i> <0.0001	
12-19	7 (0.5)	0
20-29	31 (2.3)	3 (7.9)
30-39	33 (2.4)	6 (15.8)
40-49	54 (4.0)	7 (18.4)
50-59	91 (6.7)	0
60-69	124 (9.1)	4 (10.5)
70-79	302 (22.2)	8 (21.1)
80-89	453 (33.3)	8 (21.1)
≧90	265 (19.5)	2 (5.3)
不明	2 (0.1)	0
性別	<i>P</i> =0.186	
男性	750 (55.1)	25 (65.8)
女性	607 (44.6)	13 (34.2)
不明	5 (0.37)	0
ワクチンの種類	<i>P</i> <0.0001	
BNT162b2 (ファイザー)	1 298 (95.3)	31 (81.6)
mRNA-1273 (モデルナ)	63 (4.6)	7 (18.4)
ChAdOx1 nCoV-19 (アストラゼネカ)	1 (0.1)	0
接種回数	<i>P</i> =0.014	
1	753 (55.3)	14 (36.8)
2	556 (40.8)	23 (60.5)
不明 ^{*b}	53 (3.9)	1 (2.6)
ワクチンから死因の症状発症までの期間	<i>P</i> =0.006	
0~7 日	979 (71.9)	19 (50.0)
8~14 日	213 (15.6)	9 (23.7)
15~28 日	170 (12.5)	10 (26.3)
心筋炎死亡の診断根拠 ^{*c}		
1.剖検または心筋生検		19 (50.0)
2.血液検査でのトロポニン上昇		3 (7.9)
3.その他血液検査 ^{*d} かつ/または(心電図, 心臓超音波)		12 (31.6)
4.症状のみ		1 (2.6)
5.不明		3 (7.9)

^{*a}: ワクチン接種から死因となる症状・兆候が 28 日以内に発生した例

^{*b}: 1 回目接種または 2 回目接種者だが、いずれであるかが不明

^{*c}: 上位根拠で診断された例は、下位根拠で診断された例は含まれない

^{*d}: "他血液検査"の内容に、トロポニン上昇が含まれていた可能性は否定できない

表 2. 年齢階級別のワクチン接種者数と接種者の人年計算.

年齢(歳)	ワクチン接種者数			観察人年		
	A. 初回接種	B. 初回のみ接種	C. 2回接種	D. 初回接種	E. 2回接種	F. 合計
12-19	6,881,439	147,798	6,733,641	419,700	516,553	936,253
20-29	10,272,284	141,353	10,130,931	625,234	777,167	1 402401
30-39	11,526,243	120,385	11,405,858	700,943	874,970	1 575913
40-49	15,392,743	99,856	15,292,887	935,098	1,173,153	2 108250
50-59	15,331,940	65,721	15,266,219	930,862	1,171,107	2,101,969
60-69	13,926,130	38,967	13,887,163	845,176	1,065,317	1,910,493
70-79	15,300,344	43,875	15,256,469	928,595	1,170,359	2,098,954
80-89	8,875,050	41,716	8,833,334	538,898	677,626	1,216,523
≥90	2,328,370	17,729	2,310,641	141,489	177,255	318,744

D= (A×22.14+B×5.86) /365 . 22.14 は初回接種から2回目接種までの加重平均日数.
5.86 は, 28 日の観察期間から 22.14 を引いた値. E=C×28/365

表 3. 対照一般人口の年齢階級別人口数と死因.

年齢(歳)	人口 *a(2017~2019)	死因別の死亡者数 *a		粗死亡率 (/100,000)	
		総死亡	心筋炎死亡	総死亡	心筋炎死亡
10-19	33,897,000	4,807	16	14	0.05
20-29	37,697,000	12,621	20	33	0.05
30-39	43,927,000	23,183	25	53	0.06
40-49	56,179,000	67,014	48	119	0.09
50-59	48,037,000	140,399	54	292	0.11
60-69	50,918,000	388,709	92	763	0.18
70-79	45,582,000	819,510	101	1,798	0.22
80-89	26,491,000	1,499,479	84	5,660	0.32
≥90	6,545,000	1,118,796	23	17,094	0.35
合計	349,273,000	4,074,518	463	1,167	0.13

*a: 人口と死亡数は3年間の値を合計

SARS-CoV-2 ワクチン接種人口と対照一般人口との心筋炎死亡率比較

SARS-CoV-2 ワクチン接種者の対照一般人口に対する MMRR とその (95%CI) は以下の通りであった. 20 歳代で 4.03 (0.77~13.60)、30 歳代で 6.69 (2.24~16.71)、40 歳代で 3.89 (1.48~8.64)。心筋炎死亡が観察されなかった 10 歳代と 50 歳代を除き、いずれの年代でも MMRR の点推定値は 1.00 を超えていた。心筋炎の SMR は、接種者全体で 2.01 (1.44~2.80)、1 回目接種で 1.63 (0.95~2.78)、2 回目接種で 2.21 (1.45~3.37) であった。詳細は図 2 および表 4 に示した。

12~39 歳、40~59 歳、高齢者全体 (60 歳以上) の心筋炎 SMR はそれぞれ 4.06 (2.02~8.18)、1.83 (0.85~3.93)、1.65 (1.07~2.55) であった。

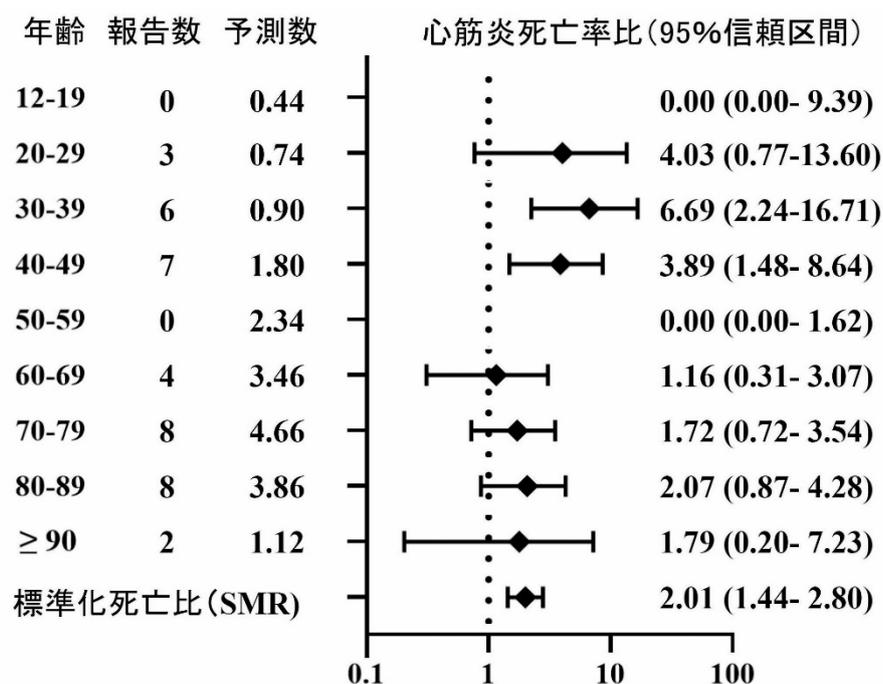


図 2. 年齢階級別心筋炎死亡率比 (Myocarditis mortality rate ratios:MMRRs) および心筋炎の標準化死亡率 (Standardised mortality ratio: SMR)

表 4. 年齢階級別・ワクチン接種回数別の心筋炎死亡率(Myocarditis mortality rate ratios: MMRRs) .

年齢 (歳)	初回接種					2 回目接種					合計				
	Ob	Ex	MMRR (SMR)	95% CI LL UL		Ob	Ex	MMRR (SMR)	95% CI LL UL		Ob	Ex	MMRR (SMR)	95% CI LL UL	
12-19	0	0.20	0.00	0.00	20.94	0	0.24	0.00	0.00	17.02	0	0.44	0.00	0.00	9.39
20-29	2	0.33	6.03	0.68	24.82	1	0.41	2.43	0.06	15.16	3	0.74	4.03	0.77	13.60
30-39	1	0.40	2.51	0.06	15.31	5	0.50	10.04	3.00	26.70	6	0.90	6.69	2.24	16.71
40-49	1	0.80	1.25	0.03	7.31	5	1.00	4.99	1.55	12.47	7	1.80	3.89	1.48	8.64
50-59	0	1.05	0.00	0.00	3.65	0	1.32	0.00	0.00	2.90	0	2.37	0.00	0.00	1.62
60-69	2	1.53	1.31	0.16	4.87	2	1.92	1.04	0.12	3.86	4	3.46	1.16	0.31	3.07
70-79	5	2.06	2.43	0.77	5.86	3	2.59	1.16	0.23	3.48	8	4.66	1.72	0.72	3.52
80-89	2	1.71	1.17	0.14	4.36	6	2.15	2.79	1.00	6.34	8	3.86	2.07	0.87	4.28
≧90	1	0.50	2.01	0.05	12.39	1	0.62	1.61	0.04	9.89	2	1.12	1.79	0.20	7.23
合計	14	8.58	1.63	0.95	2.78	23	10.75	2.21	1.45	3.37	38	19.35	2.01	1.44	2.80

Ob: 観察数(Observed), Ex: 予測数(Expected), 95%CI : 95%信頼区間、 LL: 下限(Lower limit), UL:上限 (Upper limit), 年齢の合計行における MMRR 列の数値は、標準化死亡率(Standardized mortality ratio: SMR)を示す。

SARS-CoV-2 ワクチン接種人口と対照人口との総死亡率比較

SARS-CoV-2 ワクチン接種後人口の、対照一般人口に対する見かけ上の総死亡率比を求めると、全年齢階級を合計した見かけの総死亡 SMR は 0.01 であった。その他年齢階級の詳細は付表 S4 に示した。

心筋炎の死亡オッズ比（MOR）

SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡の対照一般人口に対する年齢階級別、および全年齢を併合した MOR を付表 S 5 に示した。心筋炎死亡報告がなされなかった 10 代と 50 代を除き、心筋炎 MOR の点推定値は 60 以上であった。全年齢の併合 MOR (95%CI) は 205.60 (135.52~311.94) であった。

健常者接種バイアスで調整した MMRR(adMMRR)

adMMRR の点推定値は、20 代で約 17~39、30 代で 28~64、40 代で 16~37、60 代で 5~11、70 代以上で 7 以上、接種者全体の adSMR は 9~19 と推定された (95%CI は算出していない)。

考察

SARS-CoV-2 ワクチン接種者の心筋炎死亡率は、SARS-CoV-2 流行前 3 年間の対照一般人口と比較して増加し、特に若年成人では 30 代では MMRR 6.69 など示されるように顕著であった。しかし、若年成人だけでなく、中高年 (40 歳代) や高齢者、そしてワクチン接種者全体でも、健康者接種バイアスで未調整であっても、ワクチン接種後の心筋炎死亡リスク上昇が認められた。心筋炎死亡の併合 MOR は 205.6 と高値であった。adMMRR は、30 代で 28~64 倍、adSMR で 9~19 倍と推定され、併合 MOR により近い値となった。心筋炎死亡率が初回接種よりも 2 回目接種後に高かったが、この点は、入院中の心筋炎患者を対象とした過去の疫学研究で示された結果と同様である[14-18]。

本研究の強み

本研究にはいくつかの強みがある。

まず、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡リスク上昇を示した最初の疫学研究ということである。心筋炎のリスク上昇を報告した過去の疫学研究では、ほとんどの症例が軽症であること[14, 16]、40 歳未満の死亡例がないこと[17]、イスラエルの全国調査では劇症型心筋炎で死亡したのが 1 人であったことがそれぞれ強調されており、心筋炎による死亡増加は考察されていない[14-18]。

先行する疫学研究で心筋炎死亡例が注目されなかった重要な理由の一つは、本研究と先行研究との調査対象集団の相違にあると考える。先行研究の中で最大のワクチン接種者数集団は、イングランド[18]と北欧 4 か国[17]の約 1800 万人であり、本研究のワクチン接種者数約 1 億人の 5 分の 1 以下であった。

また、2017 年から 2019 年のイングランドとウェールズでの心筋炎死亡率を、我々が計算したところ、10 歳階級で年齢調整した場合、日本よりも約 30%低かった (相対リスク:0.71、95%CI:0.54~0.94、P=0.018、I²=43%、ランダム効果モデル使用)。これらのデータから、イギリスの Patone's ら[18]が報告した集団の非接種群に予測される心筋炎死亡者数は、約 2.0 人と推定される。したがって、仮にワクチンが心筋炎死亡リスク増加と関連しているにして

も、心筋炎死亡率上昇を検出することは困難であったと推察する。また、Patone[18]が用いた自己対照ケースシリーズ研究では、死亡リスクの評価は困難である。Karlstadの研究[17]では40歳未満の症例で死亡例がなく、イスラエルの調査[14]で劇症型心筋炎による死亡者が1人であったことは、扱った集団の規模から無理もないことである。

第二に、健康者接種バイアス未調整であっても、全年齢層で心筋炎死亡のリスク上昇が見られることを示したことである。

第三に、健康者接種バイアスを考慮すると、SARS-CoV-2 ワクチンの心筋炎死亡リスクはより高くなり、30代では28～64倍の率比になることを示したことである。

第四に、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎発症は、マスコミで広く報道されている影響もあって、心筋炎の全年齢併合MORは極めて高いことを示したことである。

第五に、本研究は、ワクチン接種者で心筋炎死亡率が上昇することを示し、SARS-CoV-2 ワクチンの利益と害を検討する上で重要な示唆を与えるものである。

本研究の問題点

一方で、本研究にはいくつかの問題点がある。まず、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡の診断は医師の診断に基づいており、新しく提案されたBrightonの症例定義[37]に正確に基づいたものではないという点である。しかし、ワクチン接種後心筋炎死亡の50%は剖検や心筋生検で診断されていた。これらはBrightonの症例定義によるレベル1の心筋炎（確定例）である。上記の確定症例を含めて、9割の症例が少なくとも血液検査や心電図、あるいは心エコー検査によって心筋炎の診断がなされていた。症状のみ、あるいは方法不明による症例はわずか11%であった。また、2017年から2019年にかけての対照一般人口の心筋炎死亡の診断も医師の報告に依拠している。先行研究[14-18]で、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎多発が報告されていることをも考慮すると、診断精度の問題がワクチン接種後の心筋炎死亡率を過大評価する要因になるとは考えにくい。

第二に、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎はメディアで注目されたため、医師が注意を払って積極的に報告された可能性が考えられる点である。心筋炎の併合MORが極めて高いのは、この影響かもしれない。しかし、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の死亡が全例報告されている訳ではないため、他の原因による死亡の報告が少ないことが原因である可能性もある。日本ではワクチン接種後の死亡を全例報告する義務はなく、医師がワクチン接種との関連を疑った症例のみ報告・公表されている。米国では2022年8月31日までに610,000,000回のSARS-CoV-2 ワクチンが接種され、約16,000人の接種後死亡が報告されている[38]が、日本では2022年2月14日までに約200,000,000回のSARS-CoV-2 ワクチン接種に対して約1,500人の接種後死亡が公表されているだけであった。仮に米国並みにワクチン接種後の死亡が報告されていれば、接種後死亡は約3.5倍となる。また、総死亡の見かけ上のSMRは0.01と、他のデータから推定される値よりもはるかに低い。例えば、ランダム化比較試験でSARS-CoV-2 ワクチンは総死亡を減らす効果がないことが示されている[39,40]。英国統計のデータを用いた解析の結果から、一般集団の予測死亡率と比較して、ワクチン接種者の2021年1月の年齢調整「非COVID-19死亡率」は0.61と推定されている[26, 41]。これらの結

果は、SARS-CoV-2 のワクチン接種後死亡が相当過少報告されていることを示している。Mevorach はワクチン接種後の心筋炎罹患リスクは 16-19 歳の 2 回目接種者で最も高いことを明らかにした[14]。一方、日本の部会資料には、12-19 歳の心筋炎死亡例はまだ掲載されていなかった。その後日本では 5~11 歳への接種が開始され、2022 年 8 月 5 日現在、心筋炎による死亡者が 1 人報告された[43]。

第三に、SMRは年齢でのみ調整され、MMRRとSMRはHusbyら[16]やKarlstadら[17]が調整したような、性、暦年、医療従事者の種類、介護施設居住、合併症などの他要因では調整されていない。しかし、心筋炎で死亡した男性の割合(65.8%)は、対照一般人口の割合(59.0%)と比較して統計的に有意ではなかった。Mevorach[14]は、彼らの解析集団には選択バイアスがあり得るが、イスラエル全体のデータを使用しているため、その可能性は低いと論じている。試験期間終了時の1回以上接種者の割合はOWID (Our World in Data) [44]によると、Mevorach[14]の調査期間2021年5月31日に59.0%、デンマークの研究[16]の調査期間2021年10月7日に75.3%、英国の研究[18]の調査期間2021年12月15日に76.3%だった。2022年2月14日時点で日本における接種率はOWID のデータでは(全人口の)81.6%である。12歳以上の接種対象者の中での接種者の割合は89.6%であった。

Mevorachら[14]は、年齢と性別以外の潜在的な交絡因子を調整した結果と同様の結果を報告している。さらに、Mevorachのデータを解析すると、ほとんどの調整後の心筋炎罹患率比は粗罹患率比よりも高かった。したがって、年齢を除く他の潜在的な交絡因子を調整したとしても、ワクチン接種後心筋炎死亡率を過大評価しているとは考え難い。

第四に、BNT162b2 (ファイザー)、mRNA-1273 (モデルナ) については、カットオフ日(2022年2月14日)までの年齢層別の接種者数データが開示されていないため、製品間の相対リスクの比較はできていない。しかし、国立感染症研究所の解析によれば[45]、10代、20代の男性における、2回目接種後の100万人当たりの心筋炎報告割合は、モデルナ製(mRNA-1273)はそれぞれ102.1人と47.2人、ファイザー製(BNT162b2)は15.4人、10.0人であった。カットオフ日(2022年2月14日)における各製品の投与者数の年齢層別分布が2021年12月3日の報告と同じと仮定すると、40歳未満でモデルナ製接種者の心筋炎死亡率比(MMRR)は、ファイザー製接種者と比較して、3.12(95%CI: 0.84~11.63, P=0.073)倍と、統計的に有意ではないが増加の傾向があった。40歳以上で差はなかった。

第五に、日本においては SARS-CoV-2 ワクチンの健康者接種バイアスを示す直接的な証拠は得られていない。しかし、他の国には健康者接種バイアスを示す根拠が複数存在する。一つは英国の統計データ[42]を用いた解析結果[26, 41]であり、他は査読雑誌に掲載されたデータ[46, 4]を用いた解析結果である[27,41]。

前者の解析結果によると、英国での接種プログラム開始時(2021年1月)は、未接種者に対するして2回接種後21日以降の死亡者のCOVID-19関連死亡率比(Mortality rate ratio: MRR)は0.02であった。またCOVID-19によらない死亡(非COVID-19死亡)のMRRは2021年1月時点で0.11(95%CI: 0.08~0.14) 2021年2月は0.13(同0.10~0.17)であった。これらの結果から、健康者接種バイアスはCOVID-19による見かけ上の死亡リスクを下げるように働き、SARS-CoV-2 ワクチンの見かけ上の有効性を高める可能性があると考え

られる。COVID-19 関連死亡の MRR: 0.02 を非 COVID-19 関連死亡の MRR: 0.11 で割ると、健康者接種バイアス調整済 COVID-19 関連死亡の MRR が求められ、0.18 (95%CI: 0.09~0.37) と推定される。これは COVID-19 関連死亡の MRR の真の値により近いと考えることができる[26]。

本研究と同様の条件（ワクチン接種群の死亡率と対照一般人口を比較）で、英国の統計を用いて推定した健康者接種バイアスの程度は以下の通りである。以下に示すイスラエル研究[46]のデータを用いた解析結果[27]を適用すると、イングランド・ウェールズにおける 2021 年の COVID-19 非流行下予測死亡率（932.1/10 万人年）に対するワクチン接種者の MRR は、2021 年 1 月で 0.61 であり、接種当日の MRR は 0.10 から 0.24 と推定された。

イスラエル研究[46]データの解析結果[27]では、ワクチン接種当日の COVID-19 顕性感染のオッズ比 (OR) は 0.40 (95%CI: 0.31~0.51)、COVID-19 による入院、COVID-19 重症例、COVID-19 死亡の OR はそれぞれ約 0.27、0.18、0.13 と推定されている (95%CI は推定していない)。ワクチンは接種当日に効果を発揮することはないので、これら COVID-19 罹患や死亡の低リスクの原因としては、ワクチン接種者が元々、ワクチン非接種者よりはるかに健康であったためである可能性が非常に高い。このバイアスは、年齢あるいは性別以外の様々な交絡因子、すなわち、セクターや居住地、インフルエンザワクチン接種歴、妊娠、危険因子となる合併症の数などを調整する通常のマッチングの手法では調整できないものであった。

健康者接種バイアスの理論は、Fineらによって示された[48]。Jacksonらは米国におけるインフルエンザワクチン接種者は、非接種者と比較して、死亡、肺炎による入院、虚血性心疾患のリスクが、インフルエンザシーズン前にそれぞれ 0.36 (95%CI: 0.30~0.44)、0.65 (0.53~0.80)、0.92 (0.83~1.02) であったと報告している[49]。彼女らは、インフルエンザシーズン前のこれらリスクの減少は、比較的健康的な高齢者が優先的にワクチンを接種したことを示しており、診断コードを用いた変数によって調整してもこのバイアスは制御できなかったと論じている。この点は Danganらの研究[46]と同様である。

これらの結果は、重症例であるほどワクチン接種後の見かけ上のリスクが低下することを示しており、Daganのデータ[46]に対する分析の結果[27]と一致している。

現に Husbyらは[16]、ワクチン接種者における接種28日間の心停止や死亡のリスクが低い理由として、SARS-CoV-2 ワクチンが急性疾患患者や終末期の人に接種されることはほとんどないことをあげている。この説明は、まさに「健康者接種バイアス」そのものである。

これらを踏まえると、傾向スコアマッチングを含め、通常の観察研究で用いられる手法を用いて多くの変数をマッチング・調整しても、健康者接種バイアスは、観察研究では常にワクチンに肯定的評価を与える方向（より有効、より安全）に働くことがわかる。したがって、本研究で、健康者接種バイアスを考慮することは妥当と考える。死亡は稀な事象であるため、既報データを用いて推定した健康者接種バイアスには大きな幅があった (0.10~0.24)。健康者接種バイアスが最小となる数値 (MRR: 0.24) を用いた場合でも、SARS-CoV-2 ワクチンの心筋炎死亡に対するリスクは、調整前と比べて約 4 倍高くなると推定された。

最後に、本研究は探索的研究であり、仮説検証のために予めデザインした研究ではない。しかし、健康者接種バイアス未調整の場合でも、SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎死亡との間には強固な関連が認められ、特に 30 歳代で大きかった。そして、健康者接種バイアスで調整した場合には、非常に高い MMRR が推定された。さらに心筋炎死亡の年齢層別オッズ比と併合死亡オッズ比 (MOR) は極めて高かった。そこで、心筋炎死亡率の上昇と SARS-CoV-2 ワクチン使用の因果関係について、米国公衆衛生長官諮問委員会の基準 (米国公衆衛生長官基準) [50] の修正版に基づき、Hill による因果関係の視点 (Hill の視点) [51] を補足する形で考察を行った (付表 S6)。米国公衆衛生長官基準でも Hill の視点でも「関連の特異性」は独立した項目として扱われているが、「特異性」とは「関連の強さ」の極端な例であるため、「関連の強さ」に含め、4 項目の基準に分類した。すなわち、関連の(1)時間性、(2)一貫性、(3)強固性、(4)整合性である。その結果、4 つの基準をすべて満たすことが判明し、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の心筋炎死亡率比が高いという事実は、因果関係の存在を支持するものと結論した。

今後の研究で明らかにすべき点

心筋炎だけでなく、他の原因によるワクチン接種後の死亡をより正確に調査する必要がある。イングランドとウェールズや、他の人口の多い国で行われている全国的な調査をする必要がある。その際、健康者接種バイアスを考慮しなければならない。

結論と政策への示唆

上記のような問題点を有するものの、本研究から SARS-CoV-2 ワクチン接種が、2017 年から 2019 年人口と比較して、特に若年成人で心筋炎死亡率の上昇と関連していることが明らかになった。しかし、心筋炎死亡は高齢者でも起こることを明らかにした。健康者接種バイアスを考慮すると、少なくとも未調整の心筋炎死亡リスクの約 4 倍となる。また、ワクチン接種後死亡の過少報告も考慮する必要がある。本研究の結果を踏まえ、死亡を含む重篤な心筋炎のリスクは、これまで報告されてきたリスクよりもはるかに深刻であり、若年者だけでなく高齢者にも発生することを公衆に周知することが必要である。

参考文献

1. SARS-CoV-2 vaccine package insert of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)
Available at: <https://www.fda.gov/media/151707/download> (2022年9月13日アクセス)
2. SARS-CoV-2 vaccine package insert of mRNA-1273 (Moderna).
Available at: <https://www.fda.gov/media/157233/download> (2022年9月13日アクセス)
3. Centers for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). COVID-19 VaST Work Group Report - May 17, 2021
Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/work-groups-vast/report-2021-05-17.html>
(2022年9月13日アクセス)
4. Behers BJ, Patrick GA, Jones JM, et al. Myocarditis Following COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports. *Yale J Biol Med* 2022; 95(2):237-47. PMID: 35782472
5. Choi S, Lee S, Seo JW, et al. Myocarditis-induced Sudden Death after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings. *J Korean Med Sci* 2021; 36(40): e286. doi: 10.3346/jkms.2021.36. e286
6. Abbate A, Gavin J, Madanchi N, et al. Fulminant myocarditis and systemic hyperinflammation temporally associated with BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in two patients. *Int J Cardiol* 2021; 340:119-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.08.018
7. Verma AK, Lavine KJ, Lin CY. Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 385(14):1332-34. doi: 10.1056/NEJMc2109975
8. Khogali F, Abdelrahman R. Unusual Presentation of Acute Perimyocarditis Following SARS-COV-2 mRNA-1237 Moderna Vaccination. *Cureus* 2021; 13(7): e16590.
doi: 10.7759/cureus.16590
9. Lim Y, Kim MC, Kim KH, et al. Case Report: Acute Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock After Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccination Requiring Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8:758996.
doi: 10.3389/fcvm.2021.758996
10. Ameratunga R, Woon ST, Sheppard MN, et al. First Identified Case of Fatal Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis Following the Initial Dose of the Pfizer-BioNTech mRNA

COVID-19 Vaccine (BNT162b2, Comirnaty): an Extremely Rare Idiosyncratic Hypersensitivity Reaction. *J Clin Immunol* 2022; 42(3):441-47. doi: 10.1007/s10875-021-01187-0

11. Gill JR, Tashjian R, Duncanson E. Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in 2 Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. *Arch Pathol Lab Med* 2022; 146(8):925-29. doi: 10.5858/arpa.2021-0435-SA
12. Hoshino N, Yanase M, Ichiyasu T, et al. An autopsy case report of fulminant myocarditis: Following mRNA COVID-19 vaccination. *J Cardiol Cases* 2022 doi: 10.1016/j.jccase.2022.06.006
13. Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. *N Engl J Med* 2021; 385(23):2132-39. doi: 10.1056/NEJMoa2110737
14. Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021; 385(23):2140-49. doi: 10.1056/NEJMoa2109730
15. Klein NP, Lewis N, Goddard K, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021; 326(14):1390-99. doi: 10.1001/jama.2021.15072
16. Husby A, Hansen JV, Fosbol E, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis or myopericarditis: population based cohort study. *BMJ* 2021; 375: e068665. doi: 10.1136/bmj-2021-068665
17. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol* 2022 doi: 10.1001/jamacardio.2022.0583
18. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risk of Myocarditis After Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. *Circulation* 2022; 146(10):743-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970
19. 首相官邸. 新型コロナワクチンについて. 年齢階層別の実績 (2022.2.14 時点). Available at: <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (2022年2月18日アクセス)
20. 首相官邸. 新型コロナワクチンについて. 日別の実績. Available at: https://www.kantei.go.jp/jp/content/vaccination_data5.pdf (2022年2月18日アクセス)

21. 厚生労働省.第82回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会,
令和4年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
(合同開催)資料 1-3-1. 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要
(コミナティ筋注). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000961882.pdf>
(2022年9月13日アクセス)
22. 厚生労働省.第82回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会,
令和4年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
(合同開催)資料 1-3-2. 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要
(スパイバックス筋注). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000961526.pdf>
(2022年9月13日アクセス)
23. 厚生労働省. 第82回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会,
令和4年度第8回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会
(合同開催)資料 1-3-3. 新型コロナワクチン接種後の死亡として報告された事例の概要
(バキスゼブリア筋注).
Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000961527.pdf>
(2022年9月13日アクセス)
24. 厚生労働省. 51回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会,
令和2年度第11回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策
調査会(合同開催)資料2.
Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000739053.pdf>
(2022年10月8日アクセス)
25. 厚生労働省健康局長, 厚生労働省医薬・生活衛生局長. 「定期の予防接種等による副反
応疑いの報告等の取扱いについて」の一部改正について(令和3年12月6日).
Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/000864024.pdf> (2022年10月8日アクセス)
26. Med Check editorial team. Non-COVID-19-related deaths were reduced in the vaccinated
population Robust evidence for healthy vaccinee effect. *Med Check* 2022; 8(24): 24-31.
Available at: <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-24-2022-9-25>
(2022年9月27日アクセス)
27. Med Check editorial team. Why does vaccine look effective? Another evidence of healthy
vaccinee effect. *Med Check* 2022; 8(24): 33-37.
Available at: <https://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check%20Tip-24-2022-9-25>

(2022年9月27日アクセス)

28. SARS-CoV-2 vaccine package insert of ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca).
Available at: <https://www.fda.gov/ph/wp-content/uploads/2021/02/PI-for-COVID-19-Vaccine-AstraZeneca.pdf> (Accessed 13 September 2022)
29. Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare. Questions and answers about vaccination intervals for AstraZeneca vaccines [in Japanese]
Available at: <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0090.html>
(Accessed 13 September 2022)
30. 総務省統計局. 年齢（各歳），男女別人口及び人口性比－総人口，日本人人口(平成 29 年 10 月 1 日現在) (表 1)
Available at: https://www.e-stat.go.jp/en/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&year=20170&month=0&tclass1=000001011679&result_back=1&tclass2val=0
(2022年9月13日アクセス)
31. 総務省統計局. 年齢（各歳），男女別人口及び人口性比－総人口，日本人人口(平成 30 年 10 月 1 日現在) (表 1)
Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&year=20180&month=0&tclass1=000001011679&result_back=1&cycle_facet=tclass1%3Acycle&tclass2val=0
(2022年9月13日アクセス)
32. 総務省統計局. 年齢（各歳），男女別人口及び人口性比－総人口，日本人人口(2019 年 10 月 1 日現在) (表 1)
Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&year=20190&month=0&tclass1=000001011679&result_back=1&cycle_facet=tclass1%3Acycle&tclass2val=0
(2022年9月13日アクセス)
33. 総務省統計局. 2017 年人口動態調査（死亡・確定数）, 下巻 1-1 (1) ICD-10 コード A～T.
Available at: <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20170&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&re>

sult_back=1&tclass4val=0 (2022年9月13日アクセス)

34. 総務省統計局. 2018年人口動態調査(死亡・確定数), 下巻 1-1 (1) ICD-10 コード A~T. Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20180&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&tclass4val=0 (2022年9月13日アクセス)
35. 総務省統計局. 2019年人口動態調査(死亡・確定数), 下巻 1-1 (1) ICD-10 コード A~T. Available at: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&year=20190&month=0&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&tclass4val=0 (2022年9月13日アクセス)
36. European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in Eudra Vigilance. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf (2022年9月13日アクセス)
37. Sexson Tejtel SK, Munoz FM, Al-Ammouri I, et al. Myocarditis and pericarditis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2022; 40(10):1499-511. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.074
38. Centers for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). Reports of adverse events for the SARS-CoV-2 vaccine as of 31 August 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html> (2022年9月13日アクセス)
39. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months *N Engl J Med* 2021; 385(19):1761-73. doi: 10.1056/NEJMoa2110345
40. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase *N Engl J Med* 2021; 385(19):1774-85. doi: 10.1056/NEJMoa2113017
41. Hama R, Watanabe S. The risk of vaccination may be higher by considering “healthy vaccinee effect”. Available at: <https://www.bmj.com/content/375/bmj-2021-068665/rr-5> (2022年9月27日アクセス)

42. Office for National Statistics, Dataset. Deaths by vaccination status, England: Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/datasets/deathsbyvaccinationstatusengland> (2022 年 4 月 19 日アクセス)
43. 厚生労働省. 第 82 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会, 令和 4 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 資料 1-3-4.
Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000972982.pdf>
(2022 年 9 月 13 日アクセス)
44. Data on COVID-19 (coronavirus) by Our World in Data, complete COVID-19 dataset (XLSX). Available at <https://github.com/owid/covid-19-data/tree/master/public/data>
(2022 年 10 月 2 日アクセス)
45. National Institute of infectious diseases. Characteristics of myocarditis-related events after SARS-CoV-2 vaccination reported as suspected post-vaccination adverse reaction reports from medical institutions. Reported on 18 February 2022 (in Japanese) Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2484-idsc/10984-covid19-75.html>
(2022 年 9 月 13 日アクセス)
46. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384(15):1412-23. doi: 10.1056/NEJMoa2101765
47. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* 2022; 386(17):1603-14. doi: 10.1056/NEJMoa2201688
48. Fine PEM, Chen RT. Confounding in Studies of Adverse Reactions to Vaccines. *Am J Epidemiol* 1992; 136(2):121-35. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116479
49. Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. *Int J Epidemiol* 2006; 35(2):337-44. doi: 10.1093/ije/dyi274
50. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the United States. Public Health Service Publication No. 1103. 1964. Available at:

<https://collections.nlm.nih.gov/ext/document/101584932X202/PDF/101584932X202.pdf> (2022年10月2日アクセス)

51. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58: 295-300. PMID: 14283879
52. Won T, Gilotra NA, Wood MK, et al. Increased Interleukin 18-Dependent Immune Responses Are Associated With Myopericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination *Front Immunol* 2022; 13: 851620. doi: 10.3389/fimmu.2022.851620
53. Decker MD, Garman PM, Hughes H, et al. Enhanced safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine among US military service members. *Vaccine* 2021; 39(39): 5541-47. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.041

補足資料とその内容

付表

付表 S1. SARS-CoV-2 ワクチン種類別の初回・2回目接種回数(2022年2月14日時点).

付表 S2. SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種から2回目接種までの平均間隔計算.

付表 S3. 対照一般人口集団の総死亡・心筋炎死亡の詳細.

付表 S4. 年齢階級別・ワクチン接種回数別の総死亡率比.

付表 S5. 年齢階級別 心筋炎の死亡オッズ比(Mortality odds ratio: MOR)

付表 S6. SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎死亡との因果関係推論

(米国公衆衛生長官基準修正版に Hill の視点を補足的に示した)

補足図

補足図 S1a. 対照一般人口の死亡者数計上.

補足図 S1b. ワクチン接種後の死亡者数計上

≧

付表 S1. SARS-CoV-2 ワクチン種類別の初回・2回目接種回数(2022年2月14日時点).

	初回接種回数	2回目接種回数	合計
BNT162b2 (ファイザー)	85,326,300	84,023,380	169,349,680
mRNA-1273 (モデルナ)	16,306,586	16,090,036	32,396,622
ChAdOx1 nCoV-19 (アストラゼネカ)	58,549	58,300	116,849
合計			201,863,151

付表 S2. SARS-CoV-2 ワクチンの初回接種から2回目接種までの平均間隔計算

	初回接種と2回目 接種の間隔(日) *a	2回目接種の 回数 *b	加重平均した初回と2 回目の接種間隔 (日)
BNT162b2 (ファイザー)	21	84,023,380	
mRNA-1273 (モデルナ)	28	16,090,036	
ChAdOx1 nCoV-19 (アストラゼネカ)	40	58,300	
合計		100,171,716	22.14

*a: ワクチンの添付文書に記載があった日数.

*b: 2022年2月14日時点の情報による.

付表 S3. 対照一般人口集団の総死亡・心筋炎死亡の詳細

年	総死亡 N (%)			心筋炎死亡 N (%)		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
合計	1,337,761(100)	1,359,714 (100)	1,378,395 (100)	152 (100)	166 (100)	145 (100)
年齢(歳)						
10-19	1,598 (0.1)	1,606 (0.1)	1,603 (0.1)	7 (4.6)	6 (3.6)	3 (2.1)
20-29	4,302 (0.3)	4,222 (0.3)	4,097 (0.3)	5 (3.3)	13 (7.8)	2 (1.4)
30-39	8,004 (0.6)	7,724 (0.6)	7,455 (0.6)	7 (4.6)	12 (7.2)	6 (4.1)
40-49	22,838 (1.7)	22,339 (1.6)	21,837 (1.7)	10 (6.6)	15 (9.0)	23 (15.9)
50-59	46,591 (3.5)	46,873 (3.4)	46,935 (3.5)	19 (12.5)	20 (12.0)	15 (10.3)
60-69	137,354 (10.3)	129,720 (9.5)	121,635 (10.3)	26 (17.1)	39 (23.5)	27 (18.6)
70-79	264,972 (19.8)	272,804 (20.1)	281,734 (19.8)	37 (24.3)	30 (18.1)	34 (23.4)
80-89	496,298 (37.1)	501,838 (36.9)	501,343 (37.1)	34 (22.4)	24 (14.5)	26 (17.9)
≥90	355,335 (26.6)	372,189 (27.4)	391,272 (26.6)	7 (4.6)	7 (4.2)	9 (17.9)
不明	469 (0.0)	399 (0.0)	484 (0.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
性別						
男性	689,264 (51.5)	697,666 (51.3)	705,983 (51.5)	99 (65.1)	91 (54.8)	83 (57.2)
女性	648,497 (48.5)	662,048 (48.7)	672,412 (48.5)	53 (34.9)	75 (45.2)	62 (42.8)
不明	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

付表 S4. 年齢階級別・ワクチン接種回数別の総死亡率比

年齢 (歳)	初回接種				2回目接種					
	Ob 観察数	Ex 予測数	死亡率比 (SMR)	95% CI 下限 上限	Ob 観察数	Ex 予測数	死亡率比 (SMR)	95% CI 下限 上限	95% CI 下限 上限	
12-19	4	60	0.07	0.02 0.17	2	73	0.03	0.00 0.10	0.00 0.10	
20-29	12	210	0.06	0.03 0.10	19	260	0.07	0.04 0.11	0.04 0.11	
30-39	8	371	0.02	0.01 0.04	23	462	0.05	0.03 0.07	0.03 0.07	
40-49	19	1 119	0.02	0.01 0.03	33	1 399	0.02	0.02 0.03	0.02 0.03	
50-59	40	2 729	0.01	0.01 0.02	48	3 423	0.01	0.01 0.02	0.01 0.02	
60-69	70	6 471	0.01	0.01 0.01	49	8 133	0.01	0.00 0.01	0.00 0.01	
70-79	166	16 744	0.01	0.01 0.01	123	21 042	0.01	0.00 0.01	0.00 0.01	
80-89	271	30 594	0.01	0.01 0.01	165	38 359	0.00	0.00 0.01	0.00 0.01	
≥90	161	24 256	0.01	0.01 0.01	94	30 300	0.00	0.00 0.01	0.00 0.01	
合計	751	82 554	(0.01)	0.01 0.01	556	10 3451	(0.01)	0.01 0.01	0.01 0.01	

Ob: 観察数(Observed), Ex: 予測数(Expected), 95%CI: 95%信頼区間

年齢の合計行における死亡率比の数値は、標準化死亡率(Standardized mortality ratio: SMR)を示す。

付表 4(続き). 年齢階級別・ワクチン接種回数別の総死亡率比

合計					
年齢 (歳)	Ob 観察数	Ex 予測数	死亡率比 (SMR)	95% CI 下限 上限	
12-19	7	133	0.05	0.02	0.11
20-29	31	470	0.07	0.04	0.09
30-39	33	833	0.04	0.03	0.06
40-49	54	2 518	0.02	0.02	0.03
50-59	91	6 151	0.01	0.01	0.02
60-69	124	14 604	0.01	0.01	0.01
70-79	302	37 786	0.01	0.01	0.01
80-89	453	68 953	0.01	0.01	0.01
≥90	265	54 555	0.00	0.00	0.01
合計	1 360	186 003	(0.01)	0.01	0.01

Ob: 観察数(Observed), Ex: 予測数(Expected), 95%CI: 95%信頼区間

年齢の合計行における死亡率比の数値は、標準化死亡率(Standardized mortality ratio: SMR)を示す。

付表 5. 年齢階級別 心筋炎の死亡オッズ比(Mortality odds ratio: MOR).

年齢(歳)	死亡オッズ比 (Mortality odds ratio: OR).	95% 信頼区間	
		下限	上限
12-19	0.06	0.00	210.82
20-29	67.51	12.12	246.65
30-39	205.85	63.57	567.52
40-49	207.78	75.26	493.50
50-59	0.02	0.00	109.08
60-69	140.08	36.97	382.04
70-79	220.80	91.92	457.29
80-89	320.90	133.33	666.97
≥90	374.17	42.53	1 526.71
併合 MOR ^{*a}	205.60	135.52	311.94

*a:併合 MOR は,ランダム効果モデルを用いて計算.

付表 6. SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎死亡との因果関係推論

(米国公衆衛生長官基準修正版に Hill の視点を補足的に示した).

#	米国公衆衛生長官基準修正版	Hill の視点 該当項目	内容記述	該当状況
1	時間的 関連性	#4	非常に強い時間的関連性あり: 本研究対象の心筋炎死亡は全例ワクチン接種後に発生した. また, 多くの死亡例の発症は, ワクチン 1 回目または 2 回目接種後の短期間で発生した. 心筋炎症状・兆候は, 死亡例の 50%が 1 週間以内に, 74%が 2 週間以内に発生していた.	○
2	関連の 一貫性	#2	健康者接種バイアスが考慮されていないとはいえ, 心筋炎・心膜炎の発生率は, 各国から同様の報告がなされている[14-18].	○
3	関連の 強固性	#1	1) 関連の強固性: 健康者接種バイアス未調整であっても, 30 歳代の心筋炎死亡リスクは上に高かった(MMRR=6.69). 健康者接種バイアスを考慮した場合, 全年齢層の MMRR は 8.00 以上となり, 非常に強固な関連がある. また, プール化した心筋炎の死亡オッズ比(MOR)も 200 以上であり, このことも関連の強固性を支持する根拠である.	○
		#5	2) 生物学的勾配: 多くの疫学研究で, 心筋炎や心筋症の発症率は, 初回接種より 2 回目の接種の方が高いことが示されている. 例えば, Mevorah ら[14] のデータでは, BNT122b2 の初回接種者に対する 2 回目接種者の心筋炎発生率比は, 全体で 3.76 (95%CI: 2.40~5.90), 16~19 歳の男性で 8.40 (2.08~33.83), mRNA-1273 の初回接種者に対する 2 回目接種者の心筋炎発生率比は 5.06 以上 (95%CI 下限値はすべて 1.6 以上)であった. 今回の調査では, 初回接種者に対する 2 回目接種者の心筋炎 SMR の比 (1.36: 0.69~2.68) は統計的有意ではなかったものの, 他の調査による心筋炎発症率比の勾配傾向と一致する傾向にあった.	
		#3	3) 特異性: 心筋炎死亡は SARS-CoV-2 ワクチンだけでなく, 他のワクチンやウイルス, 自己免疫疾患に続発して引き起こされうる. しかし, この基準“関連の強さ”の障害とはならない.	

○=該当. ×=非該当.

付表 6 (続き). SARS-CoV-2 ワクチン接種と心筋炎死亡との因果関係推論

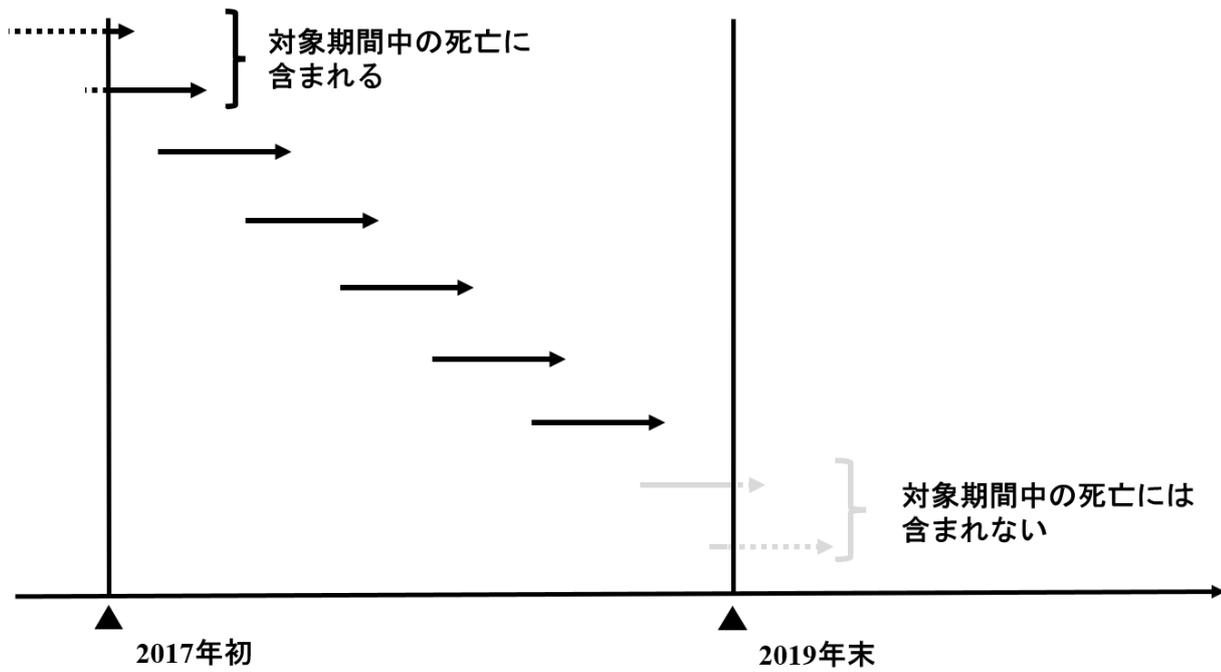
(米国公衆衛生長官基準修正版に Hill の視点を補足的に示した)

#	米国公衆衛生長官基準修正版	Hill の視点 該当項目	内容記述	該当状況
4	関連の 整合性	#6	1) 生物学的妥当性: インターロイキン 18 (IL-18)依存性の免疫反応の増加など, いくつかの生物学的メカニズムが示唆された[52]。	○
		#7	2) 整合性: 心筋炎と SARS-CoV-2 ワクチンの因果関係を否定するような先行研究は見当たらない。	
		#8	3) 実験: 無作為化比較試験(Randomised control trial: RCT)で心筋炎リスクの増加は報告されていないが,RCT の集団はリスクを検出するのに十分な大きさではない.ワクチン接種の実使用は、Hill の視点(#8)に入れた準実験と考えることができる.この準実験に相当する多くの研究は、ほぼ例外なく関連性を報告している。	
		#9	4) 類似性: 他のワクチン (天然痘など)も、害反応の一つとして心筋炎・心筋症が報告されている[53]. SARS-CoV-2 ワクチンの 3 製品 (ChAdOx1, BNT122b2, mRNA-1273) でも心筋炎リスク上昇の関連が認められたが、mRNA-1273 で最もリスクが高かったと報告されている. .	

○=該当. ×=非該当.

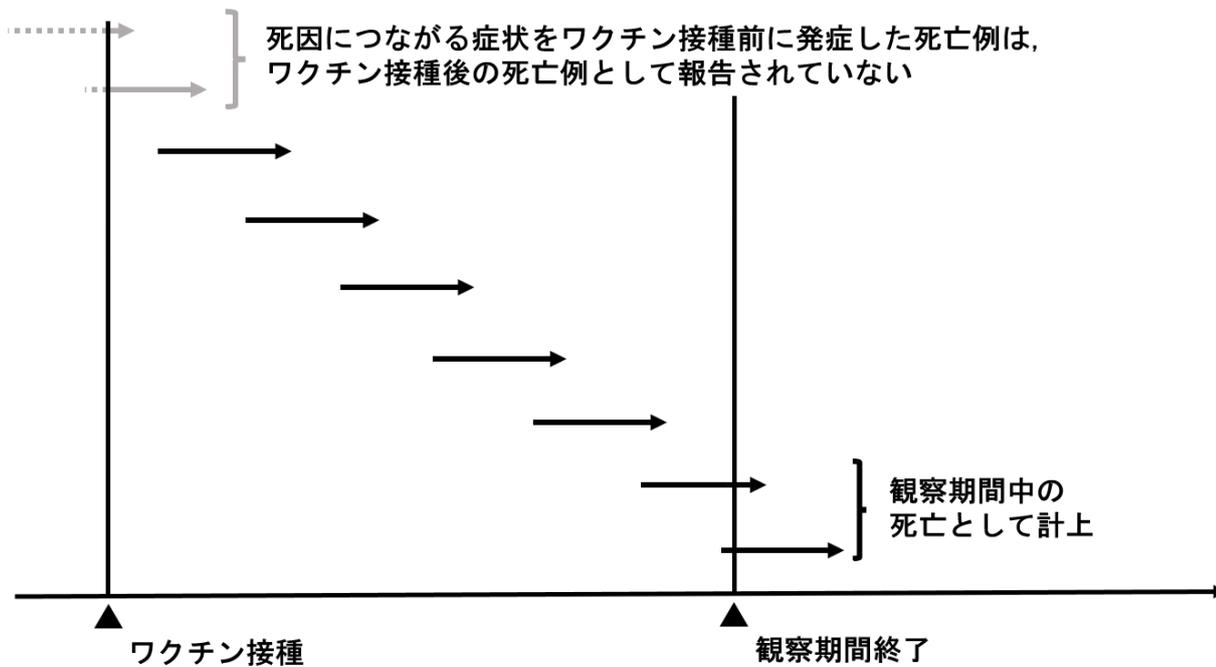
52. Won T, Gilotra NA, Wood MK, et al. Increased Interleukin 18-Dependent Immune Responses Are Associated With Myopericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination *Front Immunol* 2022; 13: 851620. doi: 10.3389/fimmu.2022.851620.

53. Decker MD, Garman PM, Hughes H, et al. Enhanced safety surveillance study of ACAM2000 smallpox vaccine among US military service members. *Vaccine* 2021; 39(39): 5541-47. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.041.



矢印は、死因につながる症状発症から死亡までの期間を示す。

補足図 S1a. 対照一般人口の死亡者数計上方法



矢印は、死因につながる症状発症から死亡までの期間を示す。

補足図 S1b. ワクチン接種後の死亡者数計上方法