（2021.４.26 号,4.27 改訂）

『薬のチェック』速報版 No195

COVID-19 用ワクチン

出血性脳卒中死亡が女性で４人

２度あることが４度、強い因果関係あり

薬のチェック編集委員会

まとめ

●厚生労働省（厚労省）は４月９日、COVID-19 用ワクチン接種医療従事者が接種者後短期間に 6 人死亡したと公表しました。うち４人が女性で４人とも出血性脳卒中でした。脳内出血とくも膜下出血を合わせて、出血性脳卒中といいます。
●厚労省は、一般人口の出血性脳卒中の死亡率よりも少ない頻度だといいます。
●しかし、ワクチン接種者は現役で働く健康な医療従事者です。総死亡率で比較すると、ワクチン接種女性は一般人口女性よりも 12.5 倍健康と推定されました。
●また、年齢を考慮すると、健康度を無視してもワクチン接種女性は一般人口同年齢女性よりも、約 10 倍、出血性脳卒中による死亡率が高いと推定されました。したがって、健康度を考慮すると女性では、ワクチン接種で、出血性脳卒中死亡の危険度が約 120 倍高まると推定されます。
●報告オッズ比という疫学的手法で推定しても、女性の総人口に比べてワクチン接種女性の出血性脳卒中死亡の危険度は約 200 倍と推定されました。
●20 代の病気も抱えた女性を含めた約 580 万人中、4 月 21 日までに COVID-19（新型コロナウイルス感染症）感染者 5.5 万人で死亡者は０人ですが、ワクチンを接種した 20 代健康女性約 15 万人中１人が死亡した事実は重く受け取る必要があります。

はじめに

薬のチェック速報版 No193（３月 31 日）で COVID-19 用ワクチン接種後３～４日に死亡した２人の女性がいずれもくも膜下出血による死亡であり、「２度あることは３度ある」、因果関係がありうると発信しました。

厚生労働省（厚労省）は４月９日、その後４人の死亡例の報告を受け、うち２人が女性で、いずれも脳内出血であったことを公表しました。

その結果、女性での**出血性脳卒中が短期間に合計４人報告されたことになります。**

「２度あることが４度」になったということです。くも膜下出血と脳内出血は、いずれも脳に栄養を運ぶ動脈が破れて出血する病気「脳卒中」で、両者をあわせて**出血性脳卒中**と呼ばれる致死率の高い重大な病気です。

今回は、より因果関係が高くなったCOVID-19用ワクチンと出血性脳卒中の因果関係に焦点を当てて、速報します。

出血性脳卒中死亡４人は勤務中の健康女性

症例No.１と２は速報版No193（３月31日）参照

症例 No.３～６は、４月９日厚労省の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の資料１－３　および、４月23日の同部会の資料１－３　を参照してください。

（同じ例でも少し追加資料があります）。

なお、医療従事者以外の一般の市民への接種が、一部の自治体において、４月12日に開始されました。

それにともなって、102歳の女性の死亡例が、４月 23 日の同部会では報告されています。医療従事者については、後述するように、一応、接種者の性別・年齢別構成が公表されていますので、正確な一般人口の死亡率との比較が可能です。

しかし、一般市民における接種者の性別や年齢別構成は不明であり、正確な比較が不可能です。

したがって、今回は、接種時は健康であったはずの医療従事者における死亡例のみが報告されている４月９日の資料１－３に基づいて、ワクチン接種と、 出血性脳卒中との関連を検討します。

４月９日の資料１－４には、以下のまとめの表があります。

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

ただし、症例 No.４の急性心不全は、心臓病死との根拠はなく、単に原因不明の突然死でした。

また、症例 No.５は溺死とされていますが、出勤前に自宅で入浴中に浴槽で溺死

したものです。解剖で、無呼吸に伴う非左心不全性肺水腫「両肺溺没性肺水腫」が認められたことから、無呼吸発作の結果とされていますが、ハンク・アーロンさんの死亡の機序（速報版 No.190 参照）と同じと考えられます。

国は一般人口死亡率より低いというが

国は、ワクチン接種後の出血性脳卒中死亡率は、0.12 件/100 万人・日であり、一般人口における出血性脳卒中死亡率 0.97 件/100 万人･日と比較すると少ないので、問題ない、としています（表２参照）。

表２：ワクチン接種者の出血性脳卒中死亡率と一般人口との比較（同４月９日公表）

＜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）＞

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 ＝ 出血性脳卒中による死亡報告数 / ワクチン接種延べ人数x観察期間 ＝ 4 / (913,341+183,357)x30 ＝ 0.12件/100万人・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。

一般人口での出血性脳卒中の発生率 ＝ 出血性脳卒中による年間死亡数 / 総人口x年間の日数 ＝ 44,507 / 126,254,000 x 365 ＝ 0.97件/100万人・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。

この比較のどこがおかしいのか、見てみましょう。

健康な医療従事者が接種対象者

まず、最も重要な点は、「健康者接種バイアス」です。これは、本誌に連載した、**医学研究の基本の「き」**で繰り返し強調した、偏り＝バイアス（交絡バイアス）の具体的なひとつです。

４月 12 日には、自治体によっては一般の人への COVID-19 用ワクチン接種が始まりましたが、それまでは基本的には医療従事者のみ、つまり、現役で働いている健康な人たちです。具体的にその根拠を以下に示します。一般人口とくらべてみて、どのていど健康なのか、検討しました。

厚労省の「出血性脳卒中死亡者」は後遺症も含む

厚労省が示した人口動態統計の死因統計は、死因簡単分類によるもので、この脳内出血には、脳内出血で後遺症のある人が死亡した場合も、脳内出血とされます。くも膜下出血の場合も同様です。つまり、厚労省の一般人口における出血性脳卒中死亡率 0.97 件／100 万人・日の分子となった数字には後遺症の人も含まれています（スライド５～８参照）。

ワクチン接種女性は一般人口に比し 12 倍健康

まず、考えていただきたいことは、一般人口のうち、死亡する人は、 出血性脳卒中だけではないということです。脳梗塞（虚血性脳卒中）、心筋梗塞ほか心臓病、肝硬変、がんなど、様々な病気で死亡します。それら、あらゆる原因による死亡率を、総死亡率といいます。

日本の人口は、人口動態統計から、1.23 億人で、総死亡者数が 1,381,093 人です。全人口 10 万人あたり年間 1117 人が死亡しています。

一方、ワクチンを接種した医療従事者は、４月４日までに**約 110 万回**です（1,096,698 回）。

厚労省は、接種後 30 日間の観察期間としていますが、規定では 28 日間に死亡した人は因果関係の有無にかかわらず報告することを求めていますが、実際報告された 出血性脳卒中の観察期間は最大 9 日、他の死因も 19 日が最大です。また、２回目の接種は基本的に３週間後であり、**110 万回接種のうち、91 万回は１回目の接種者でした**ので、20 日間の観察として総死亡率を比較します（註）。

> 註：観察人日（人年）とは、100 人を 20 日間観察すると、2000 人日。200 人を 10 日間観察しても 2000 人日です。疫学調査で、病気の発症率（罹患率）を計算する際の分母の正確な計算に欠かせない方法です。
>
> 接種回数と接種人数は異なりますが、観察期間を考慮に入れると接種回数を用いても次のように接種人年（人日）を計算することができます。1 回目に接種しただけの 91 万人は、2 回目（21 日目）の接種前ですので、平均 16 日間観察されたとします。また、2 回目接種者が約 18 万人いますが、これらの人は 1 回目から 2 回目までの 21 日と、2 回目以降 19 日間観察されたとして合計 40 日間観察されたとします。全体を平均すると、110 万人が 20 日間観察されたのと同じ観察人日（人年）となります。

大雑把に全年齢、男女こみで計算すると、110 万×20／365＝6 万人年となり、ワクチン接種医療従事者の総死亡者数は６人（表１）ですので、10 万人年あたりに換算すると 10 人です。

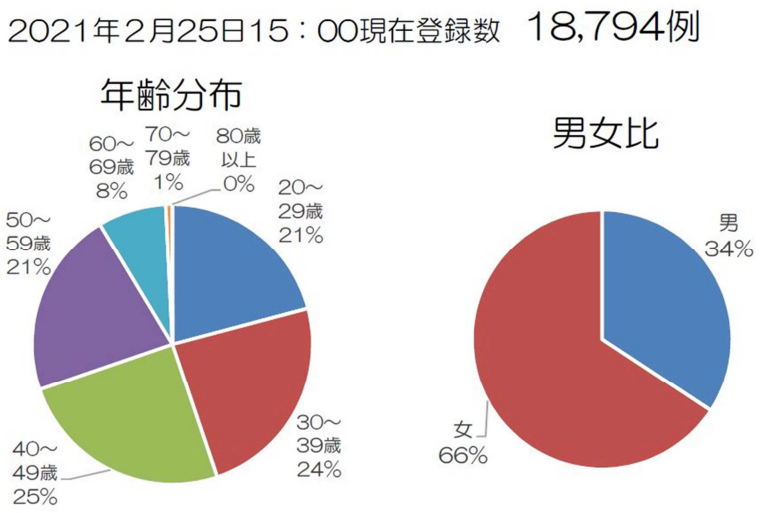
ワクチン接種医療従事者は総死亡率からみて、一般人口の 1117 人に比較して 100 分の１の死亡率ですから、100 倍健康だといえそうです。ただし、**一般人口の死亡率は、きわめて死亡率の高い 80 歳以上の高齢者も含めた数字**ですので、不公平です。

したがって、20 歳から 70 代の女性の一般人口における総死亡と、ワクチン接種女性医療従事者の総死亡を比較する必要があります。

ワクチン接種者の男女の比率、年齢構成のデータが、厚労省から２月 26 日に公

表されていましたので、このデータ（図１）を用います。

図１：ワクチン接種医療従事者の性・年齢構成

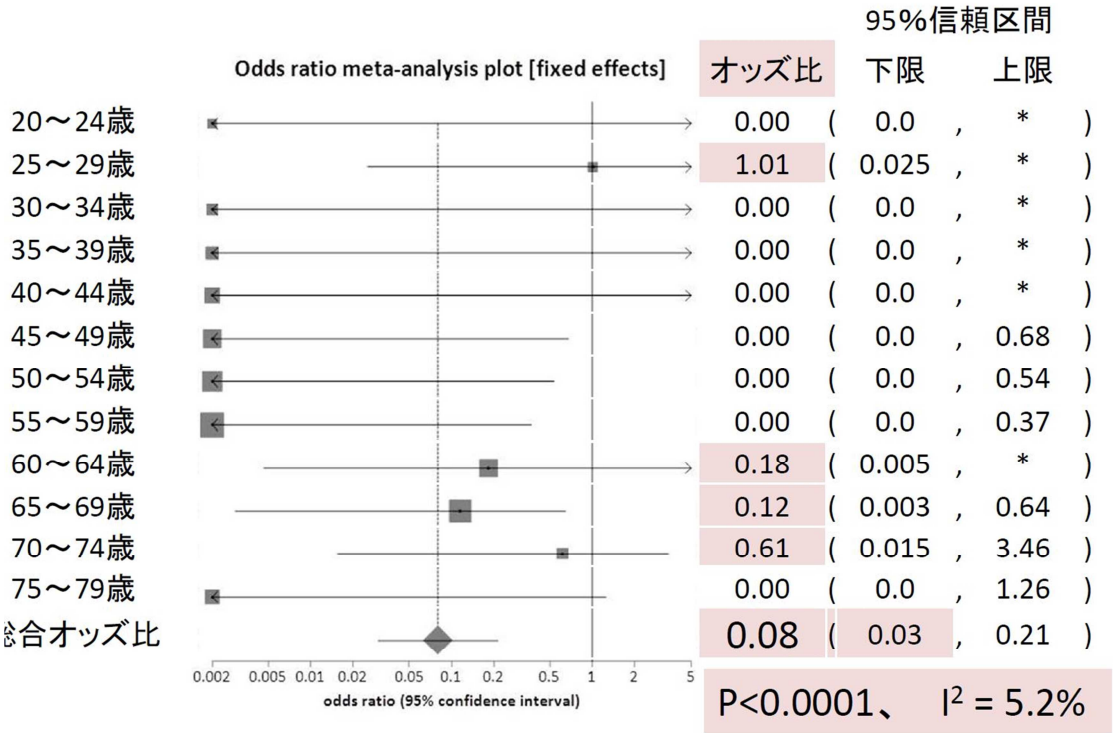


厚労省から２月 26 日公表データより

ワクチン接種医療従事者の性・年齢構成はこれが唯一の公表データですので、これを用い、約 110 万回接種者の 20～79 歳の女性について、５歳階級別接種回数を推定します。

そのうえで、10 万人年あたりの女性の総死亡率を５歳階級別に、一般人口に対するワクチン接種医療従事者のオッズ比を求めてメタ解析し、全体のリスクとして算出します。その結果を図２に示します。

図２：ワクチン接種者の総死亡率は一般人口の 12 分の１



１／0.08＝12.5 ですので、女性のワクチン接種医療従事者は、同年齢の一般人口の女性に比較して、12.5 倍健康だといえます。

臨床試験の結果からは、ワクチンが、総死亡率を増した、あるいは減らしたとの証拠はありません。仮に増やしたとすると、上記は少なめに見積もっているので、ワクチン接種者が一般人口に比較して健康だとの判断には影響はないはずです。

また、ワクチン接種医療従事者の COVID-19 による死亡が減ったとの証拠もありません。したがって、いずれにしても、上記の数字は、かなり信頼できると考えます。

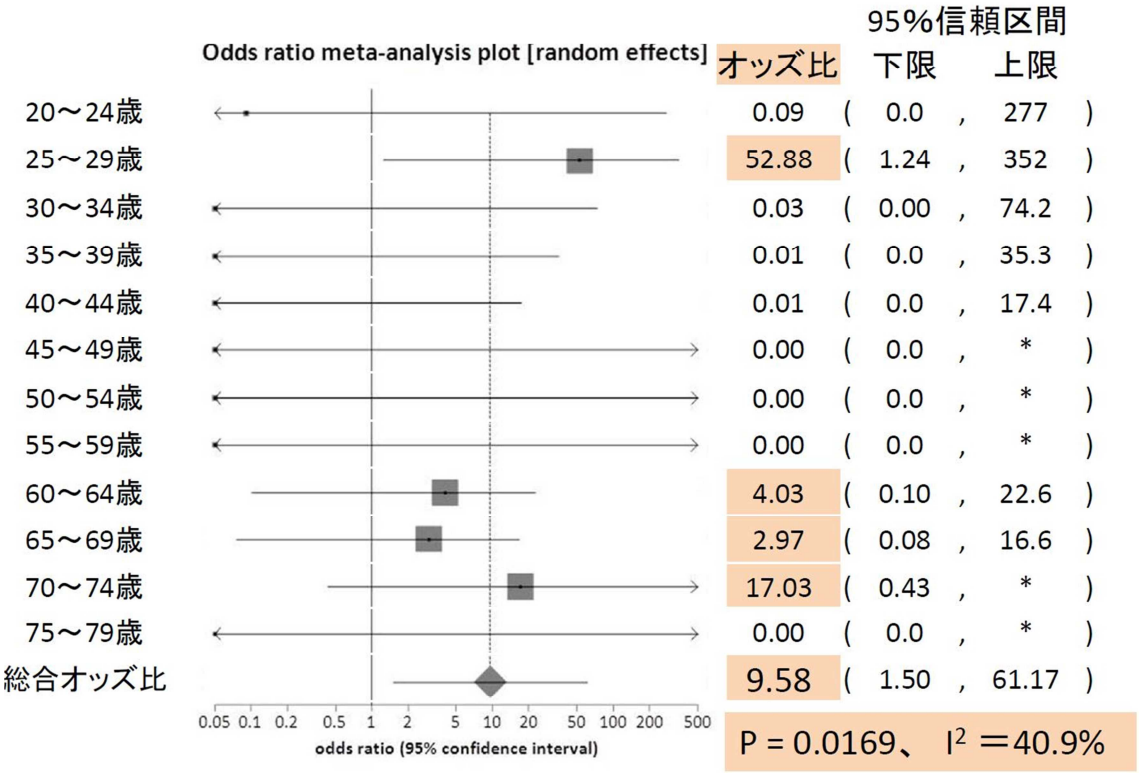
健康度を無視しても 出血性脳卒中リスクが約 10 倍

20～79 歳の５歳階級別の 出血性脳卒中死亡率を、ワクチン接種女性医療従事者と、一般人口とで比較し、メタ解析して全年齢（20～79 歳）で比較しました。

その結果を図３に示します。

25～29 歳の年齢層では、単独で危険度が有意に 53 倍増加していました。

図３：ワクチン接種で出血性脳卒中死亡率が 10 倍に



他の死亡が０（ゼロ）の年齢層も含めてメタ解析した結果、オッズ比 9.58、p=0.0169 と有意でした（異質度 I^2 が 40%を超えているので、オッズ比はランダム-effect 法を用いた）。

健康度を考慮すると出血性脳卒中リスクは約 120 倍

一般人口に比較して 12 倍健康な集団で、健康度を無視しても、 出血性脳卒中の

危険が約 10 倍増えていました。ワクチン接種医療従事者の健康度を考慮に入れると、9.58／0.080＝120 ですから、ワクチンを接種した女性医療従事者が、出血性脳卒中で死亡する危険度は、一般人口の約 120 倍と推定されます。

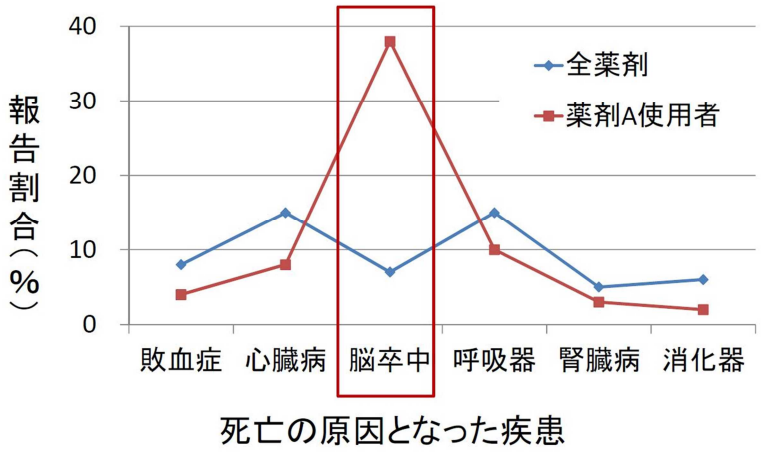
なお、観察期間を 20 日ではなく、仮に 28 日に増やした場合についても計算しておきました。健康度を無視しても 6.7 倍の出血性脳卒中の危険度があり、健康度が一般人口の 17.5 倍であることを考慮すると、118 倍と推定されました。観察期間を 20 日にした場合とほぼ同じ結果となります。

別の方法を用いると約 200 倍

薬剤の害を検出するための疫学調査の方法の一つに、Proportional Reporting Ratio（PRR:報告割合比）や、Reporting Odds Ratio（(ROR:報告オッズ比）を求める方法があります。その原理を図４に示します。

図４は、死亡例について、死因となった疾患の割合を、関心のある薬剤Ａと、すべての薬剤とで比較したものです。死亡例の死因となった害反応（副作用症状）を臓器別にまとめてありますが、個々の害反応症状（くも膜下出血、脳内出血、心筋梗塞など）に置き換えても構いません。図４では、薬剤Ａの害反応として報告された例は、脳卒中以外は、他の薬剤による害反応（副作用）報告の傾向とほぼ同じですが、脳卒中だけが突出しています。

図４：薬剤の害に関するシグナル検出方法の原理



脳卒中以外は、他の薬剤による害反応（副作用）報告の傾向とほぼ同じだが、脳卒中だけが突出して、他の薬剤による害反応（副作用）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。

個々の害反応報告も、医師が「関連がある」と考えて報告されたものであり、軽々しく因果関係がないというべきではありません。しかし、**図４の脳卒中**のように、全薬剤による害反応（副作用）報告の傾向と著しく異なっている場合は、より強い関連「因果関係」がありそうだ、と考える根拠になります。

具体的計算方法を以下に示しておきます。読み飛ばしていただいても結構です。

図５：PRR（報告割合比）と ROR（報告オッズ比）の計算方法

	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

この方法で計算すると、

a ワクチンを接種した女性医療従事者の総死亡者数は４人で、４人全員が出血性脳卒中で症例しているので、

b は 0 人です。

このような場合は、オッズ比で表すのが適切ですので、出血性脳卒中死亡のオッズ（**a/b**）は **4/0＝無限大です。**

一方、一般人口 20～79 歳女性の 2019 年の総死亡者数は 16,1304 人で、

c 出血性脳卒中死亡者数が **6,647** 人でしたので、

d 一般人口の出血性脳卒中以外の死亡者数は 16,1304-6647＝**154,668** 人

したがって、一般人口の出血性脳卒中死亡オッズは **6,647/154,668** です。

a/b が無限大なので、オッズ比は計算できません。この場合は、分母と分子に 0.5 ずつ足してオッズ比を求め、その信頼区間や、ｐ値はフィッシャーの正確法で計算します。

その結果は、オッズ比が **209.7（95%信頼区間：9.2,45.90）、p<0.0001** でした。

この方法によるワクチン接種女性医療従事者における出血性脳卒中死亡の危険度は、年齢階級別に求めたオッズ比のメタ解析結果をワクチン接種者の健康度を考慮した場合の危険度（**約 120 倍**）と桁が同じです。

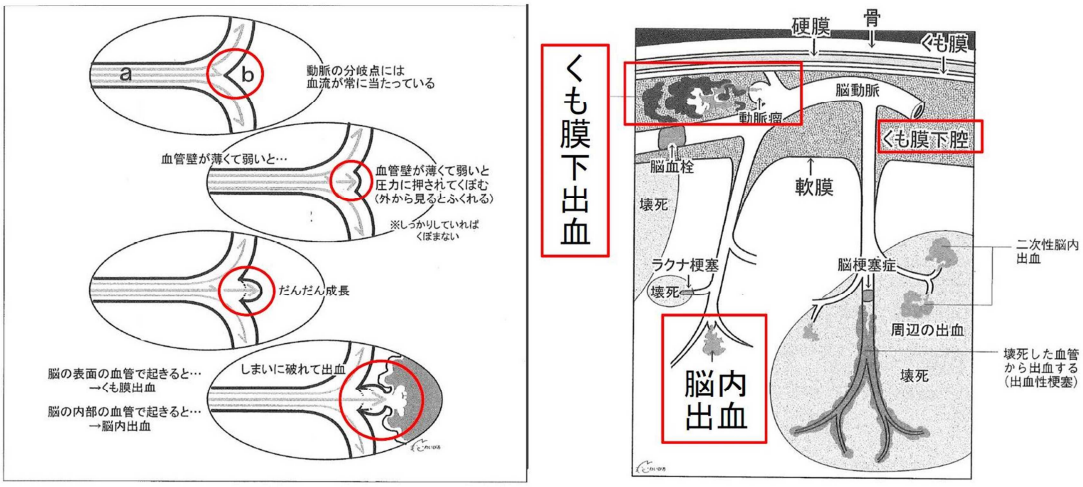
いずれにしても、ワクチン接種医療従事者において、出血性脳卒中の危険度は、一般人口に比較して著しく大きいといえます。

くも膜下出血や脳出血は血圧上昇で起こる

くも膜下出血や脳出血は、脳の血管の分岐部に強い圧力がかかり、動脈瘤が徐々に大きくなり、ついには破裂して出血が起こります（図参照）。

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

接種後の頭痛や局所の痛みで血圧は上がる

表１の**症例 No.１**の人は、日頃から頭痛をよく訴えていたとのことで、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 No.２の人は、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 20 代女性の死亡は０だがワクチンで１人死亡

さらに重要なことは、20 代の女性約 580 万人中、2020 年１月以来、本年４月 21 日まで、COVID-19（新型コロナウイルス感染症）にかかった人は 5.5 万人で、死亡した人は１人もいません。ところが、ワクチンの接種を受けた 20 代の健康な女性約 15 万人中１人が死亡した、という事実です。

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が具体的に心配になってくるかもしれません。その可能性がかなり大きいことを、出血性脳卒中死亡の４人の例は示していると考えます。

報告もれもある

厚労省が４月９日報告した６人（４月 23 日には、追加で４人、合計 10 人）のほかにも、接種後短期間に死亡した人がいるようです。

詳細は不詳ですが、3 月 19 日にワクチンを接種した旭川赤十字病院の 46 歳の男性職員が、翌日 3 月 20 日夜に急変し死亡した、と週刊文春（2021/4/29 号 p135）が報道しています。この職員は、特に持病はなかったのに循環器系の病気で死亡したとも、報道されています。

旭川赤十字病院の病院長は取材に対して「医者がワクチンと因果関係があるとは思えないと判断したら、報告しなくていいのが今のルール」「国の報告基準に合わなかったから報告しなかった」と返答しています。

しかし、2021 年 2 月 26 日の厚労省の検討部会の資料２「新型コロナワクチンの投与開始初期 の重点的調査（コホート調査）」
の３ページ目には、接種者後 28 日までの重篤な有害事象（SAE）については、**因果関係を問わず報告する**、ことが求められています。

厚労省のこの資料では、AE（有害事象）、SAE（重篤な有害事象）について、以下のように説明しています。

「AE(adverse Event)」とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候、症状または疾病のことであり、当該医薬品との因果関係を問わない。例えば、ワクチン接種者後に地震が発生して負傷した場合も、ワクチン接種との因果関係にかかわらず、時間的な関連があるために、AE として扱われる。「SAE (Serious Adverse Event)」は、重篤な AE をいう。

また、同資料の12ページ目には、SAE（重篤な有害事象）とは、
①入院、②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥る恐れがある場合であって、**それが予防接種を受けたことによると疑われる症状。**

と記載し、**そのうち「因果関係なしと判断した場合」も「SAE 報告書」をコロナワクチン事務局に提出を求めています。**

注意が必要なのは、**SAE（重篤な有害事象）**の定義に**「それが予防接種を受けたことによると疑われる症状」**を追加したことは、先の**「当該医薬品との因果関係を問わない」**という**本来の SAE の定義と矛盾**しています。

旭川赤十字病院の病院長が、「因果関係がないと判断したら報告しなくてもよい」と判断したのは、この紛らわしい書き方によるものでしょう。

SAE の本来の定義からすれば（また死亡と後遺障害を区別して）、ワクチン接種との因果関係を問わず、
①入院、②死亡又は、③永続的な機能不全に陥る又は陥る恐れがある場合
とすべきものです。

その意味で、週刊文春の中で述べている医療ガバナンス研究所の上広昌理事長の以下の指摘は正しいと考えます

「早期に亡くなる方は理由わかがらない場合が多く、因果関係は否定できないため全て報告すべきでしょう。たとえば溺死であっても、ワクチンのせいで筋肉や精神に異常がみられた可能性も否定できないからです。」

さらに追加しますと、ワクチンのために軽い炎症反応があり、睡眠中に低酸素になっても呼吸駆動が働かず、溺死することは、十分に考えられます。

スライドも合わせてご覧ください。

また、**ワクチン接種医療従事者における症例例６例の詳細**を、厚労省の報告をもとに、薬のチェックのコメントを加えて示します。