

COVID-19ワクチン有害事象の 統計解析における注意点

鈴木 泰
YSP医療情報研究所

Points noted in statistical analyses of COVID-19 vaccine adverse events

Yasusi Suzumura
YSP Medical Information Laboratory, Japan

Abstract

In Japan, data on COVID-19 vaccine adverse events, which have been reported by medical institutions and manufacturing companies, have been disclosed on the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW) website. The MHLW is responsible for estimating the causal relationship between the vaccines and adverse events using this data.

Points to be considered were discussed referring to the ASA statement published by the American Statistical Association (ASA) when these statistical analyses were conducted. There are four points to keep in mind. Data should be collected so as to minimize biases, biases should be appropriately corrected, and results should be interpreted while considering biases when correction of the biases is difficult. Causality should not be estimated solely from statistical tests comparing the incidence in the vaccination group and control group, and tests comparing the incidence in the risk and control period should also be performed in the vaccinated population. All possible disease analyses should be published. Other approaches, such as excess mortality and pathophysiology, should be sufficiently considered in the estimation.

I recommended that the MHLW should conduct tests to compare the incidence in the risk period and control period in the vaccinated population by obtaining all the data on deaths within 28 days after vaccination while matching the vaccination record system, my number, and basic resident registers while eliminating the bias.

Key words

COVID-19 vaccine, vaccine adverse event, death after vaccination, statistical analysis, ASA statements

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation). 2023 ; 50 (4) : 543-50.

抄録

厚生労働省のWebサイトでは、医療機関や製造販売業者より報告されたCOVID-19ワクチン有害事象（副反応疑い）データが公開されている。これらのデータを用いて、ワクチンと有害事象の因果関係を推定することは、厚生労働省の責務であると考えられる。

本論説では、アメリカ統計協会が公表しているASA声明を参考にして、この統計解析をする際に注意すべき点について考察した。注意点は次の4つである。1) 極力バイアスを排除してデータを収集し、バイアスを適切に補正し、そしてバイアス補正が困難な場合にはバイアスの存在を考慮して結果を解釈すること、2) ワクチン接種群のイベント発生率とコントロール群との比較検定のみで因果関係を推論せずに、ワクチン接種群において接種後適切なリスク期間を設定し、そこでの発生率と比較対照期間の発生率とを比較する検定も実施すること、3) 可能な限りすべての疾患の解析結果を公表すること、4) 超過死亡や病態生理などの他のアプローチも十分に加味して推定すること、である。

厚生労働省に対しては、ワクチン接種記録システム、マイナンバー、住民基本台帳などを照合して、ワクチン接種後28日以内の死亡者データをすべて取得することによりバイアスを解消し、ワクチン接種群においてリスク期間の発生率と比較対照期間の発生率とを比較する検定を実施することを提言した。

キーワード

COVID-19 ワクチン, ワクチン有害事象, 接種後死亡, 統計解析, ASA 声明

はじめに

厚生労働省は、COVID-19ワクチン接種開始後、ワクチンの安全性を評価するために、医療機関や製造販売業者より報告された有害事象（副反応疑い）データをWebサイトにおいて公開している。これらのデータを用いてワクチンと有害事象の因果関係を推定することは、厚生労働省の責務であると考えられる。しかし、個々の有害事象の因果関係を議論することは容易ではない。一方、類似の有害事象例を集積して統計解析すれば因果関係に繋がる関連性を示唆することが可能となる。したがって、個々の事例からの判断が困難な場合にも、集積された事例を統計解析することである程度の因果関係を推測することが重要であると考えられる。このことは、厚生労働省が公開している資料においても指摘されている¹⁾。資料では次のように解説されている。

個々の事例単位では、偶然に何らかの疾患を発症した場合との判別が困難であっても、類似の事例を集めて解析した場合に、通常よりも接種後の当該疾患の発症率が上昇していれば、結果として、当該疾患と接種との因果関係を疑う要素となる。このため、集積する事例を統計的に解析の上、報告される各種疾患と接種との因果関係を評価していくことは重要である¹⁾。

アメリカ統計協会が公表しているASA声明²⁾を参考にして、統計解析により因果関係を推定する際の注意点について考察した。ASA声明は、科学的推論を行う際に注意すべきことを包括した声明である。具体的には、P値が有意水準を超えたかどうかのみで科学的決定をするべきではないこと、P値は調べている仮説が正しい確率を測るものではないこと、適正な推測のためにはすべての結果を報告する透明性が必要であることなどが述べられている。日本計量生物学会のWebサ

イトにおいて、その翻訳文が掲載されている³⁾。ASA声明の意義については佐藤俊哉⁴⁾や岡田謙介⁵⁾が解説している。ASA声明において述べられていることを遵守すれば、仮説検定を用いても信頼性の高い解析が可能となる。因果関係を示唆する関連性の評価には高い信頼性が求められる。したがって、ASA声明は統計解析による因果関係に繋がる関連性評価の信頼性を確保するのに参照すべき声明と考え、ASA声明を本論説で使用することにした。

1. 有意差検定の背後にある仮定の妥当性は検討されるべきである

有意差検定の背後にある仮定の1つは、有害事象データ収集においてバイアスを極力排除してデータが収集されていること、そしてバイアスが適切に補正されていることである。厚生労働省は、ワクチン接種後死亡の報告を完全に義務化していない⁶⁾。その結果、医師・医療機関等の判断により報告されるべき症例の一部が報告されていない可能性がある。このため、ワクチン接種後死亡のデータを統計解析する場合には、報告バイアスを十分考慮する必要がある。つまり、仮にこのデータを用いて検定を行って有意差を示すことができたとしても、収集したデータのバイアスを考慮すれば、その結果は信頼に足るものとは言えない。何故ならば、バイアスが原因で有意差が示されたり示されなかったりする可能性があるためである。

ワクチン接種群自体にもバイアスが存在している蓋然性が高い。厚生労働省は、「ワクチン接種は体調のよいときに受けるのが基本ですので、特に基礎疾患のある方は、病状が悪化していたり、全身が衰弱している場合は避けた方がよいと考えられます。」とWebサイトで説明している⁷⁾。つまり、ワクチン接種群には、全身状態が悪い人はほとんど含まれないという選択バイアス、およびその他の報告バイアスも存在する。したがって、ワクチン接種群とコントロール群とを比較する時

には、様々なバイアスを適切に補正するか、あるいはバイアスの存在を考慮して結果を解釈することが求められる。

ところが、実際には厚生労働省はバイアスについての考察を適切に述べることなく発生率の比較を行い、その結果を公表している⁸⁾。厚生労働省の資料では、出血性脳卒中および虚血性心疾患のワクチン接種群の死亡発生率がコントロール群のそれより低いことが示されている。これらのデータの公表は、誤った印象を国民に与える危険があり、不適切な公表と言わざるを得ない。何故ならば、データに報告バイアスや選択バイアスが存在するために接種群の死亡発生率が低くなった可能性が否定できないからである。

厚生労働省では接種後死亡例の統計解析は実施していないが、国内データを統計解析した論文⁹⁾をWebサイトで紹介している¹⁰⁾。しかし、この論文においても、死亡発生率の計算において選択バイアスの補正が不十分である疑いがある。この論文では補正にCharlson comorbidity index¹¹⁾を使用している。これは、併存する疾患名およびその重症度より死亡リスクを予測する指標である。疾患名の取得には、診療報酬明細書データを使用している。問題は、診療報酬明細書には疾患名は記載されているが疾患の重症度は記載されていない点である。データ収集時点での疾患の重症度を取得するには、個々の事例の診療録の調査が必須である。したがって、コホート研究においては、診療報酬明細書データのみで作成されたCharlson comorbidity indexによる補正では、選択バイアスを適切に補正できていない蓋然性が高い。個々の事例の診療録を調査すればバイアス補正が可能となるが、多大な労力が必要となるため、現実的な解決策とは言えない。

2. 科学的結論は、1つの有意差検定のみに基づいて決定されるべきではない

有意差検定の背後にある仮定が、仮にすべて正しい場合においても、科学的結論は1つの有意差

検定のみに基づいて決定されるべきではない。

ワクチン接種群とコントロール群の死亡や疾患の発生率を解析して、有意差がなければ、因果関係もないと結論づけることには一般論として問題がある。発生率が極めて低い時は、実は因果関係がある場合でもP値が大きくなり有意差を認めないため第二種の過誤が大きくなる。また、サンプルサイズが大きい場合は、科学的あるいは臨床的意義のない僅かな差でもP値が小さくなり科学的意義がなくても有意差が認められる場合がある。したがって、大衆の過誤に関わる標本設計が行われていない検定結果のP値のみで因果関係を推定することは適切ではない。

ワクチンは健常者を含めたとすべての人が接種対象となるため、治療に使用する医薬品より高い安全性が求められる。そのため、ワクチン接種に起因すると考えられる死亡率は、通常は極めて低くなることが予期される。極めて低い死亡の発生率の場合は、P値は大きくなり、第二種の過誤をきたしやすくなる。そのため、発生率検定のみで安全性を判断することには慎重でなければならない。

適切な因果関係の推論のためには、他の解析方法が存在するのであれば、それも加味して結論をだすべきと考えられる。米国のVaccine Safety Datalink (VSD)の解析により、若年層においてCOVID-19ワクチンと心筋炎との関係性を示す証拠が示されたとする論文¹²⁾では別の手法が使用されている。この論文では、接種後1～21日をリスク期間として設定し、そこでの発生率と、接種後22～42日の比較期間での発生率を比較する有意差検定を含む統計解析を行い、有意差のあるイベント、ないイベントがあることを示している(以下「米国VSD論文の解析」)。なお、この論文は厚生労働省のWebサイトでも紹介されている¹³⁾。

この解析において注意すべきことは、有害事象の発生数の経時的変動を解析した上でリスク期間を設定すべきということである。何故ならば、リスク期間の設定によって、有意差が出る場合と

出ない場合に分かれるからである。具体例をあげれば、発生のピークが接種1日後にある有害事象と、発生のピークが接種2週間後にある有害事象とでは、異なるリスク期間を設定する必要がある。経時的変動を確認するには、接種日より発生日までの日数を横軸、発生数を縦軸とするグラフの呈示が有用である。逆に言えば、このグラフが呈示されていないと、リスク期間が適切に設定されているかどうかを判断することができない。

接種後死亡者の統計解析では、米国VSD論文の解析で使用された手法を用いて検討するべきと考える。この解析を実施する場合においても、バイアス補正は必要である。接種群のデータにおいては、「同じ疾患で死亡した場合でも、接種より日が経つほど主治医が報告する確率が低下する」という報告バイアスが存在する。報告バイアスの補正は、実際には非常に困難であると考えられる。報告を完全義務化すれば報告バイアスは解消される。したがって、厚生労働省が報告を完全義務化しなかったことが、この解析を困難にしている。

3. 適正な推定のためには、すべての有意差検定の結果が公表されるべきである

実施された検定において、可能な限りすべての検定結果が公表されることがASA声明では推奨されている。厚生労働省の場合にも、Webサイトにおいて実施された検定結果がすべて公開されることが望まれる。選択された疾患のみのデータが公表されることには問題がある。何故ならば、何らかの意図を持って選択された疾患のみの検定結果が公表されると、適正な科学的な推定とは言えなくなるからである。選択された疾患のみの検定結果が公表される場合の問題点は、米国VSDの論文¹²⁾を通して考察すると浮き彫りとなる。そこで、この論文を題材としてこの問題を考察してみることにした。

米国VSDの論文では、検定結果として心筋炎

のP値が論文で公表されている¹²⁾。心筋炎の場合には、年齢を12～39歳に限定して、接種後0～7日のリスク期間の発生率と接種後22～42日の比較期間のそれを比較してP値を計算するという補足解析が行われている。

ところが、心筋梗塞や脳出血などの他の疾患では同様の補足解析の結果はこの論文では公表されていない。高齢者に限定した心筋梗塞や脳出血などの疾患の補足解析を実施することは、ワクチンの安全性を考える上で重要である。これらの補足解析を公表しないことは、適正な因果関係の推定を困難にしている。他の疾患の補足解析のP値が大きかったため公表しなかったのか、何らかの意図に基づいて公表しなかったのか、あるいはたまたま公表しなかったのか、はっきりさせるべきである。

また、この論文の他の疾患の解析では、リスク期間が接種後1～21日となっているが、なぜ接種後0～20日としなかったのかについて説明がなされていない。リスク期間に接種後0日を含めた方が、P値が小さくなることは容易に推測される。つまり、リスク期間の設定により、有意差が示せるか否かが異なる可能性がある。したがって、リスク期間を接種後0～20日とした場合の検定結果も公表されるべきである。

4. 適正な推定のためには、有意差検定以外のアプローチも検討されるべきである

因果関係の適正な推定のためには、接種群の発生率とコントロール群のそれとを比較する検定、米国VSD論文の解析を用いた検討以外では、超過死亡の解析、病態生理の解析も重要と考えられる。超過死亡に関しては、厚生労働省は国立感染症研究所より提出された資料を公表している¹⁴⁾。ただし、その解析方法には問題があり、筆者はそのことをネットで指摘した¹⁵⁾。公表資料では、超過死亡のピークがワクチン接種数のピークより先行している、つまり原因が結果より先行している

ため、因果関係の説明は難しいと解説している。しかし、この解説では超過死亡の原因が複数あることを失念している。具体的には、超過死亡のピークが、COVID-19による死亡や医療逼迫による死亡によって生じた可能性が十分に検討されていない。また、ワクチン接種数のピーク以降の超過死亡の推移は因果関係を考える上で重要であるが、その解析を怠っている。

病態生理としては、ワクチン接種直後の血圧上昇が心筋梗塞や脳出血の誘因となっている可能性などが検討されるべきである。血圧変動は、脳・心血管疾患死亡の有意な危険因子と報告されている¹⁶⁾。ワクチン接種後の血圧上昇は、疑い報告症例一覧¹⁷⁾において多数報告されていることを筆者はネットで指摘した¹⁸⁾。したがって、ワクチン接種後の血圧上昇が心筋梗塞などの脳・心血管疾患の誘因となっている可能性は否定できない。発生率の検定だけでなく、超過死亡や病態生理も加味した上で、因果関係は推定されるべきと考えられる。

厚生労働省への提言

適正な統計解析のためには、バイアスが極力少なくなるようにデータを収集することが必要とされる。そのためには、ワクチン接種後の死亡や入院の報告の完全義務化が必要である。しかし、過去に遡って病院に報告を求めることは非現実的である。厚生労働省は医師・医療機関等の負担に配慮して完全義務化を見送ったと考えられるが、報告項目を簡略化した上で完全義務化を検討するべきであった。そして、因果関係が疑われる症例のみに、後日詳細なデータの報告を求めればよかった。今後、日本においても米国VSDに相当するシステムを創設することが理想であるが、一朝一夕に実現するものではない。

現実的な解は、既に存在するシステムを利用して、過去のワクチン接種後4週間以内の死亡者をすべて把握することである。具体的には、国のワクチン接種記録システム (VRS) とマイナンバー、

または自治体保有のワクチン接種台帳と住民基本台帳、あるいは人口動態統計死亡票個票 (医師による死亡診断書情報) を照合すれば、過去のすべてのワクチン接種後死亡者を把握することが可能となる。すべての死亡者が把握できれば、主治医の報告バイアスは解消する。データよりイベントの経時的変動を示すグラフを作成して適切なリスク期間が設定できれば、リスク期間の発生率と比較期間のそれとの比較、つまり米国VSD論文の解析を用いた検討が可能となる。また、米国VSD論文の解析では接種者のみを対象としているため選択バイアスを補正する必要がないという利点もある。この手法は筆者が既にネットで提言した¹⁹⁾。

死亡や疾患の発生率の解析においてのバイアスの解消は、米国VSD論文の解析と比較すると決して容易ではない。ワクチン接種群に存在する選択バイアスおよび報告バイアスは、発生率に大きな影響を与えている。そして、この選択バイアスの解消は実際には極めて困難であると考えられる。何故ならば、未接種群においての「全身状態が悪いためにワクチン接種を見送った人」の割合が調査されていないからである。

発生率が低い場合の第二種の過誤問題も存在する以上、発生率の比較による統計解析は容易ではない。厚生労働省は、バイアス解消の方法が存在する米国VSD論文の解析で使用された手法を用いた検討を優先して実施するべきである。

最後に

COVID-19ワクチンには努力義務が適用されているため、有害事象に関して正確な情報を国民に提示する義務が厚生労働省にはある。正確な情報を公表するためには、適正な統計解析が必要である。厚生労働省にはASA声明に基づいた適正な統計解析とその公表が求められる。

ただし、適正な統計解析により因果関係が認められた場合、直ちにCOVID-19ワクチンが国民にとって有害であるという結論になるわけではな

い、ワクチンは、ベネフィットとリスクの両者を適正に解析して評価されるべきものである。これまで、厚生労働省は国民に対してワクチンのベネフィットばかりを強調しており、リスクについての説明が不十分であった。不十分な説明は、ワクチンのリスクの隠蔽という疑念を国民に抱かせてしまう危険がある。専門家の批判に耐えうる適正なリスクの解析を行い、国民に丁寧に説明することが厚生労働省の責務である。

利益相反

本論説の内容に影響する利益相反関係はない。

文 献

- 1) 新型コロナワクチン接種と、接種後の死亡事象との因果関係に関する現時点での考え方。In: 厚生労働省 第64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3年度第13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). 副反応疑い報告の状況について; 2021 Jul 21. p. 9 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000809338.pdf>
- 2) Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA statement on p-values: Context, process, and purpose. *The American Statistician*. 2016; 70(2): 129-33. <https://doi.org/10.1080/00031305.2016.1154108>. Available from : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00031305.2016.1154108>
- 3) 佐藤俊哉, 翻訳. 統計的有意性とP値に関するASA声明; 2017 Apr 23 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.biometrics.gr.jp/news/all/ASA.pdf>
- 4) 佐藤俊哉. ASA声明と疫学研究におけるP値. 計量生物学. 2017; 38(2): 109-15. Available from : https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjb/38/2/38_109/_pdf
- 5) 岡田謙介. ASA声明とこれからの統計学の使われ方. 社会と調査. 2017;(19): 88-93. Available from : https://jasr.or.jp/wp/asr/asrpdf/asr19/asr19_060.pdf
- 6) 厚生労働省. 医師等の皆さまへ～新型コロナワクチンの副反応疑い報告のお願い～ [cited 2022 Oct 10]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_hukuhannou_youshikietc.html
- 7) 厚生労働省. 新型コロナワクチンQ&A, ワクチンを接種するのに注意が必要なのはどのような人ですか [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.cov19-vaccine.mhlw.go.jp/qa/0026.html>
- 8) 出血性脳卒中による死亡数について. 虚血性心疾患による死亡数について. In: 厚生労働省 第66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3年度第15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). 副反応疑い報告の状況について; 2021 Aug 4. p. 23-28 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000822636.pdf>
- 9) Takeuchi Y, Iwagami M, Ono S, Michihata N, Uemura K, Yasunaga H. A post-marketing safety assessment of COVID-19 mRNA vaccination for serious adverse outcomes using administrative claims data linked with vaccination registry in a city of Japan. *Vaccine*. 2022 Dec 12; 40(52): 7622-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.088. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36371366; PMCID: PMC9637511.
- 10) COVID-19 mRNA ワクチン接種後のリスクの分析について①. In: 厚生労働省 第89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21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). 副反応疑い報告の状況について; 2022 Dec 16. p. 8 [cited 2022 Dec 30]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/001025020.pdf>
- 11) H. Quan, B. Li, C.M. Couris, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011; 173 (6): 676-82.
- 12) Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, Donahue JG, Kharbanda EO, Naleway A, Nelson JC, Xu S, Yih WK, Glanz JM, Williams JTB, Hambidge SJ, Lewin BJ, Shimabukuro TT, DeStefano F, Weintraub ES. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA*. 2021 Oct 12; 326(14): 1390-9. doi: 10.1001/jama.2021.15072.

PMID: 34477808; PMCID: PMC8511971.

- 13) 米国ワクチン安全データリンク (VSD) に基づく新型コロナウイルスワクチン (mRNA ワクチン) 接種後の有害事象の中間解析の結果について. In: 厚生労働省 第68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3年度第17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). 副反応疑い報告の状況について; 2021 Sep 10. p. 30-31 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830630.pdf>
- 14) 厚生労働省. 2021年の全死亡超過死亡の発生と新型コロナウイルスワクチン接種数の関係 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000900468.pdf>
- 15) 鈴木 泰. 厚労省「超過死亡とワクチン接種数との関係についての見解」に対する疑問; 2022 Mar 23 [cited 2022 Oct 10]. Available from : <https://agora-web.jp/archives/2055677.html>
- 16) 大久保孝義. 血圧変動を指標とした循環器疾患の臨床薬学研究. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2009 ; 129 (6) : 699-708. Available from : https://www.jstage.jst.go.jp/article/yakushi/129/6/129_6_699/_pdf
- 17) 厚生労働省. 第85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14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; 2022 Oct 7 [cited 2022 Oct 27]. Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000208910_00052.html
- 18) 鈴木 泰. コロナワクチン接種後の血圧測定で接種後死亡をある程度防げる可能性; 2022 Oct 12 [cited 2022 Oct 22]. Available from : <https://agora-web.jp/archives/221011035906.html>
- 19) 鈴木 泰. コロナワクチン接種後の死亡, 因果関係を調べる最も簡単な方法; 2021 Jul 27 [cited 2022 Oct 12]. Available from : <https://agora-web.jp/archives/2052392.html>

(投稿日: 2022年10月18日)

(受理日: 2023年1月19日)

* * *