

COVID-19 情報

ワクチンで静脈血栓症による死亡が増える

**薬のチェック108号
Web資料**

2023/6/23

薬のチェック編集委員会

Web資料1 : SARS-CoV-2ワクチン接種後 静脈血栓症死亡率の計算

12) Hippisley-Cox J et al. *BMJ* 2021;374: n1931 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446426/>

Table 3 | Incidence rate ratios (95% confidence intervals) for primary composite and risk periods immediately before and after exposure to vaccine and before and after adjusted for calendar time from 1 December 2020 to 24 April 2021

Outcome and time period	ChAdOx1 nCoV-19 vaccine		BNT162b2 mRNA vaccine	
	No of events	Incidence rate ratio (95% CI)	No of events	Incidence rate ratio (95% CI)
Composite primary outcomes				
Thrombocytopenia				
Baseline	3851	1.00	2009	1.00
-28 to -1 days	910	0.67 (0.62 to 0.72)	504	0.63 (0.56 to 0.69)
0 day	19	0.39 (0.25 to 0.62)	13	0.41 (0.23 to 0.70)
1-7 days	331	0.97 (0.87 to 1.10)	243	1.02 (0.89 to 1.18)
8-14 days	438	1.33 (1.19 to 1.47)	254	1.02 (0.89 to 1.17)
15-21 days	337	1.08 (0.96 to 1.22)	259	1.06 (0.93 to 1.22)
22-28 days	356	1.26 (1.13 to 1.42)	241	1.08 (0.94 to 1.23)

Supplementary table 7a: Incidence rate ratios (IIR) and after exposure to vaccination, adjusted for calendar time and sensitivity analyses.

		Sensitivity 1*	
		events	IRR (95% CI)
t s	Thrombocytopenia		
	ChAdOx1nCoV-19 vaccine	baseline	3840
		-28 to -1 days	909
		0 day	19

- Hippisley-Cox論文[12]は、
イングランド在住の16歳以上の
ワクチン1回接種者を対象としており、
表1にワクチン接種後人口、表3に接種後
28日以内の静脈血栓症罹患数（死亡を
含む） 附表7a（感度分析-1）に接種後
28日以内の静脈血栓症罹患数（死亡を
除く）が記載されている

• ➡ (死亡を含む) - (死亡除く)
= **死亡**

- また附表1には静脈血栓症の症例定義
が記載されている（肺塞栓症, 門脈
血栓症, その他静脈塞栓症
(ICD-10: I26, I81, I82)。

Web資料2: イングランド一般人口 (2015-19年) の静脈血栓症死亡率

年齢階層 (歳)	5年合計の静脈血栓症死亡[15] (人)	5年合計の人口[14] (人)	静脈血栓症死亡率 (/10万人年)
15-19	4	15,700,236	0.03
20-24	28	17,678,871	0.16
25-29	33	19,018,512	0.17
30-34	79	18,830,602	0.42
35-39	97	18,121,697	0.54
40-44	167	17,419,359	0.96
45-49	260	19,137,601	1.36
50-54	395	19,414,203	2.03
55-59	477	17,378,996	2.74
60-64	653	14,974,823	4.36
65-69	1,015	14,559,169	6.97
70-74	1,326	12,758,570	10.39
75-79	1,416	9,217,506	15.36
80-84	1,821	6,885,182	26.45
85-89	1,737	4,262,859	40.75
90以上	1,459	2,474,607	58.96
合計	10,967	227,832,793	4.81

Web資料3: 本調査の対象者とアウトカム

16歳以上
イングランドの全人口

SARS-CoV-2
ワクチン非接種者

SARS-CoV-2
ワクチン1回接種者

ワクチン1回接種28日以内の
静脈血栓症死亡率 . . . (a)

本調査の比較

一般人口
(2015-2019年)*

2015-2019年 5年間の
静脈血栓症死亡率 . . . (b)

静脈血栓症死亡率の比 = (a) / (b) . . . 本調査のアウトカム

Supplementary table 6a: Background crude incidence rates per 100,000 person years (95% CI) of primary outcomes in people aged 16+ for the 5 calendar years 2015-2019 using primary care data from the QResearch database (representative 20% sample of England) linked to hospital and mortality records

	Thrombocytopenia			Venous thromboembolism			Arterial thromboembolism		
	count	pyrs (100,000)	Rate (95% CI)	count	Pyrs (100,000)	Rate (95% CI)	count	Pyrs (100,000)	Rate (95% CI)

*論文[12]中の附表6には、2015-2019年の静脈血栓症発症率が記載されている

Web資料4-1: 診断の重複

Results

Table 1 shows the characteristics of 19 608 008 people who had the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, 9 513 625 who had the BNT162b2 mRNA vaccine, and 1 758 095 with a SARS-CoV-2 positive test. During the study period, among those vaccinated, 9764 people had a hospital admission related to thrombocytopenia (52 deaths) and 23 390 people were admitted to hospital with venous thromboembolism (1871 deaths); this included 119 people with CVST related hospital admissions (no deaths). Hospital admission related to arterial thromboembolic events occurred in 89 321 people (6533 deaths); these included 28 222 ischaemic strokes (4204 deaths), 62 699 with myocardial infarction (2875 deaths), and 3655 with other rare arterial thrombotic events (84 deaths). Table 2 shows

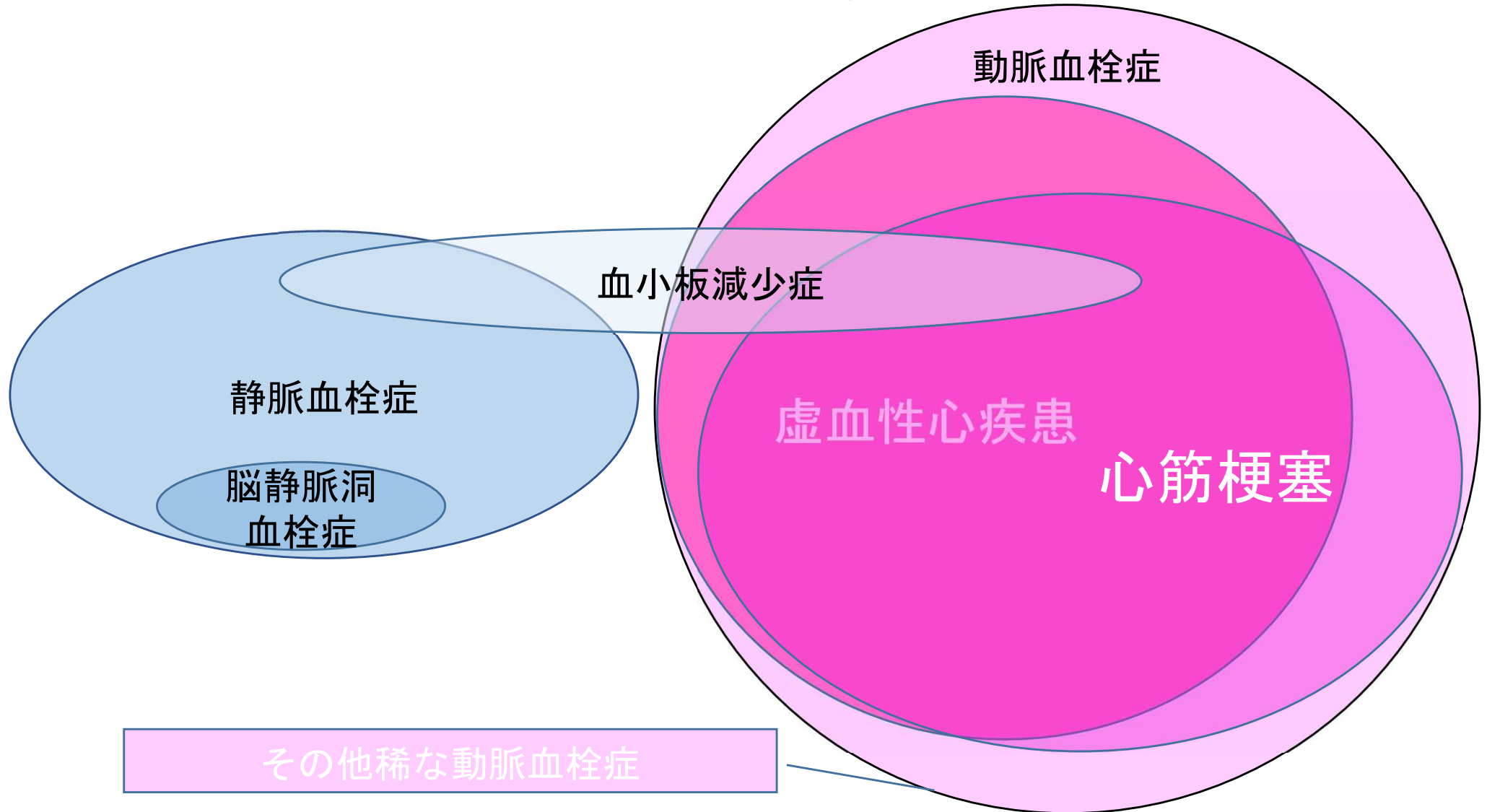
Supplementary table 3: Incidence rate ratios (IRR 95% C thromboembolism; thrombocytopenia and arterial thromboembolism) before and after a positive SARS-CoV-2

		ChAdOx1	
	Time period	events	
Composite primary outcomes			
<u>Thrombocytopenia + Venous thromboembolism</u>	baseline	1761	
	-28 to -1 days	261	
	0 day	*	
	1-7 days	63	
	8-14 days	53	
	15-21 days	25	
	22-28 days	30	
<u>Thrombocytopenia + Arterial thromboembolism</u>	baseline	1057	
	-28 to -1 days	133	
	0 day	*	

本文の「結果」

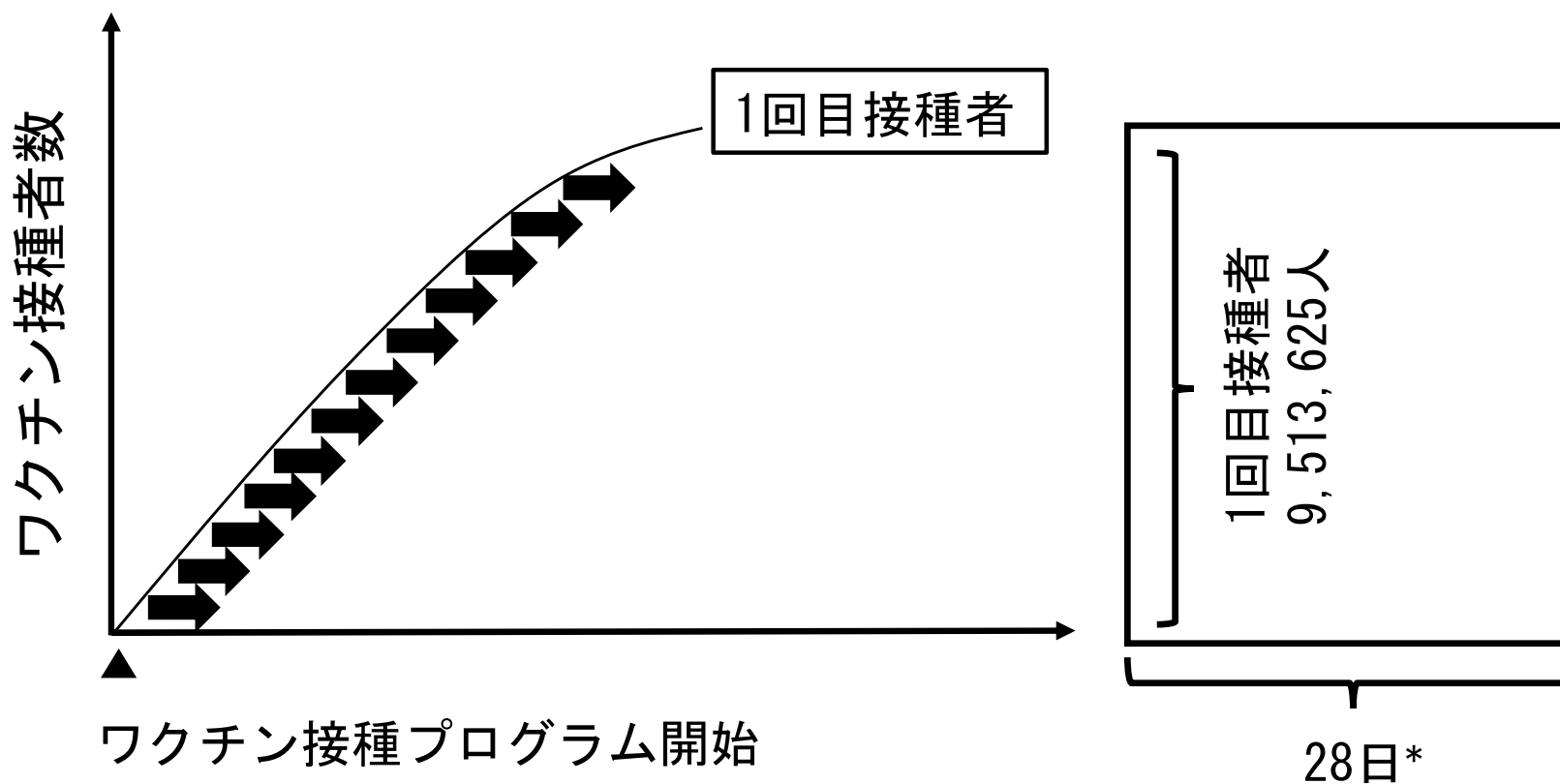
附表3

Web資料4-2：診断重複のイメージ



- 静脈血栓症は脳静脈洞血栓症，血小板減少症を含むが，接種後1-28日は脳静脈洞血栓症死亡は0人，血小板減少死亡は5人と，静脈血栓症死亡338人に比べて十分に小さい。
したがってワクチン接種後人口と一般人口との間で死亡率の直接比較が可能
- 動脈血栓症の中に虚血性心疾患と心筋梗塞があり，虚血性心疾患と心筋梗塞にも診断重複があると考えられる

Web資料5: ファイザーワクチン接種者の 人年計算



黒の四角形で囲まれた面積がワクチン1回目接種者全体の観察人年

*その後2回目（概ね21日後）接種を受けた人もいるが、28日を観察期間とした

Web資料6: 年齢階層別のファイザー ワクチン接種者割合

年齢階層 (歳)	ワクチン接種者[12] (人)	2021年人口[14] (人)	ワクチン接種者の割合(%)
16-29	685,100	9,674,878	7.08%
30-39	786,815	7,753,274	10.15%
40-49	1,030,833	7,166,966	14.38%
50-59	1,486,062	7,724,309	19.24%
60-69	1,692,935	6,057,542	27.95%
70-79	1,934,771	4,875,028	39.69%
80-89	1,619,781	2,307,038	70.21%
90歳以上	277,328	509,436	54.44%
合計	9,513,625	46,068,471	20.65%

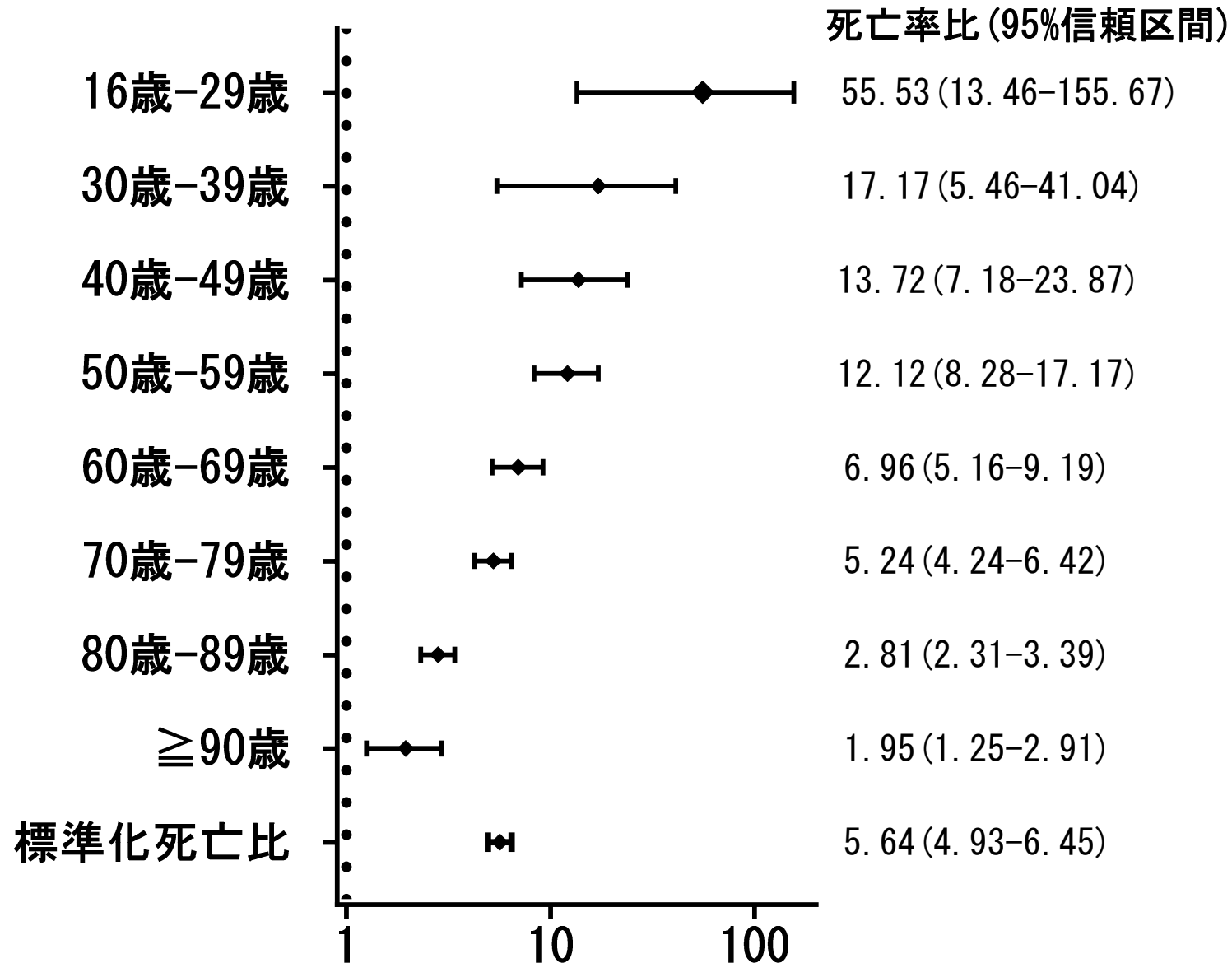
Web資料7. 年齢階層別静脈血栓症死亡数の予測方法(感度分析1)

年齢階層	静脈血栓症罹患*1 (人)	予測静脈血栓症死亡数*2 (人)
16歳～29歳	a_1	$A_1=T \times a_1/t_1$
30歳～39歳	b_1	$B_1=T \times b_1/t_1$
40歳～49歳	c_1	$C_1=T \times c_1/t_1$
50歳～59歳	d_1	$D_1=T \times d_1/t_1$
60歳～69歳	e_1	$E_1=T \times e_1/t_1$
70歳～79歳	f_1	$F_1=T \times f_1/t_1$
80歳～89歳	g_1	$G_1=T \times g_1/t_1$
90歳以上	h_1	$H_1=T \times h_1/t_1$
合計	$t_1 (=a_1+b_1+c_1+d_1+e_1+f_1+g_1+h_1)$	T

*1: $a_1, b_1, c_1, d_1, e_1, f_1, g_1, h_1$ は文献[12]の附表6aの情報に基づき計算

*2: T の算出方法はWeb資料1を参照

Web資料8: 感度分析1の結果～接種者の年齢階層別静脈血栓症罹患数に比例すると仮定～



標準化死亡比は年齢調整前の死亡率比の半分程度だが、接種前の健康状態（健康者接種バイアス）を示す「接種前の死亡率比」も年齢調整すると半分程度になる

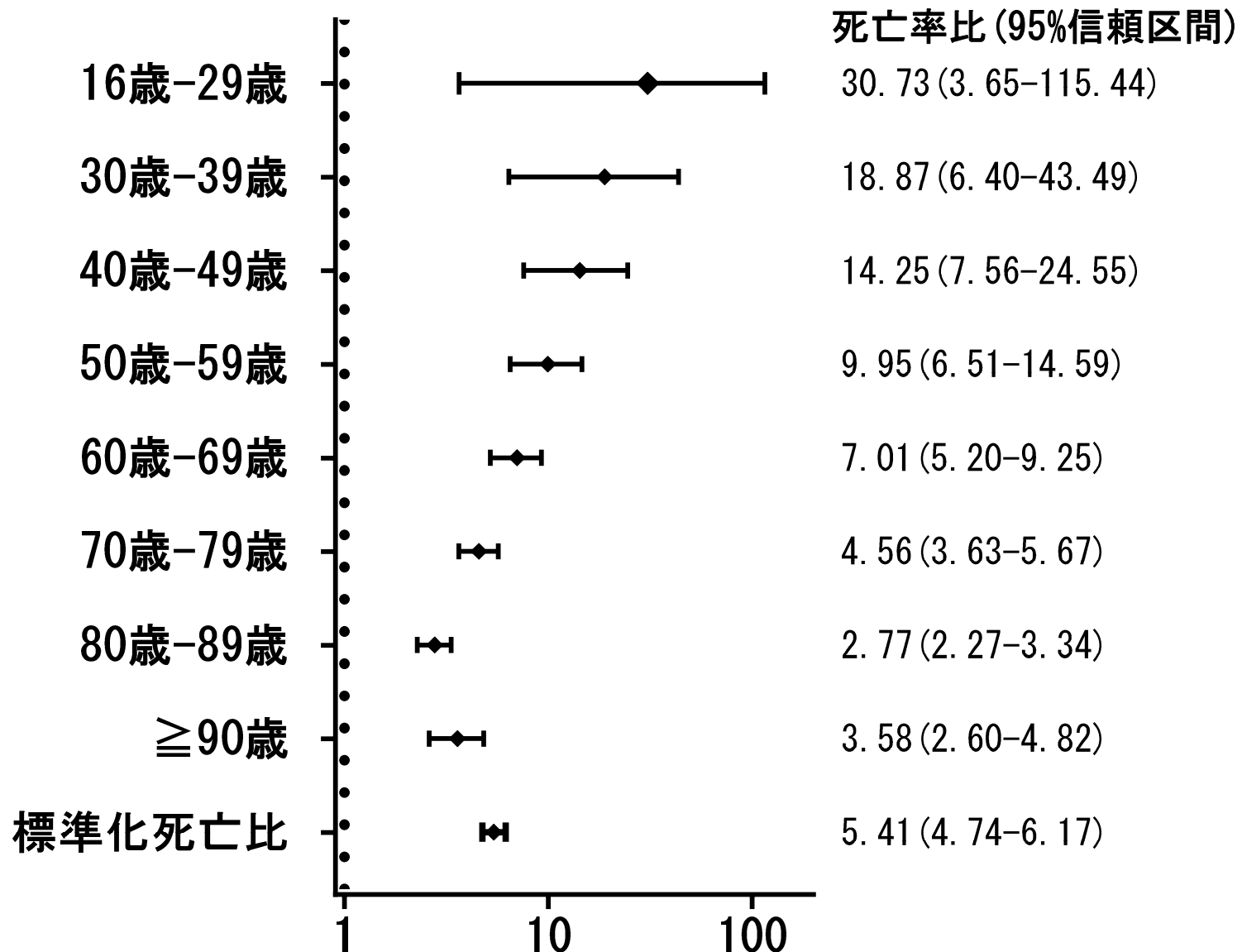
Web資料9. 年齢階層別静脈血栓症死亡数の予測方法(感度分析2)

年齢階層	一般人口の静脈血栓症死亡*1 (人)	予測静脈血栓症死亡数*2 (人)
16歳～29歳	a_2	$A_2=T \times a_2/t_2$
30歳～39歳	b_2	$B_2=T \times b_2/t_2$
40歳～49歳	c_2	$C_2=T \times c_2/t_2$
50歳～59歳	d_2	$D_2=T \times d_2/t_2$
60歳～69歳	e_2	$E_2=T \times e_2/t_2$
70歳～79歳	f_2	$F_2=T \times f_2/t_2$
80歳～89歳	g_2	$G_2=T \times g_2/t_2$
90歳以上	h_2	$H_2=T \times h_2/t_2$
合計	$t_2 (=a_2+b_2+c_2+d_2+e_2+f_2+g_2+h_2)$	T

*1: $a_2, b_2, c_2, d_2, e_2, f_2, g_2, h_2$ は文献[15]の情報に基づき計算

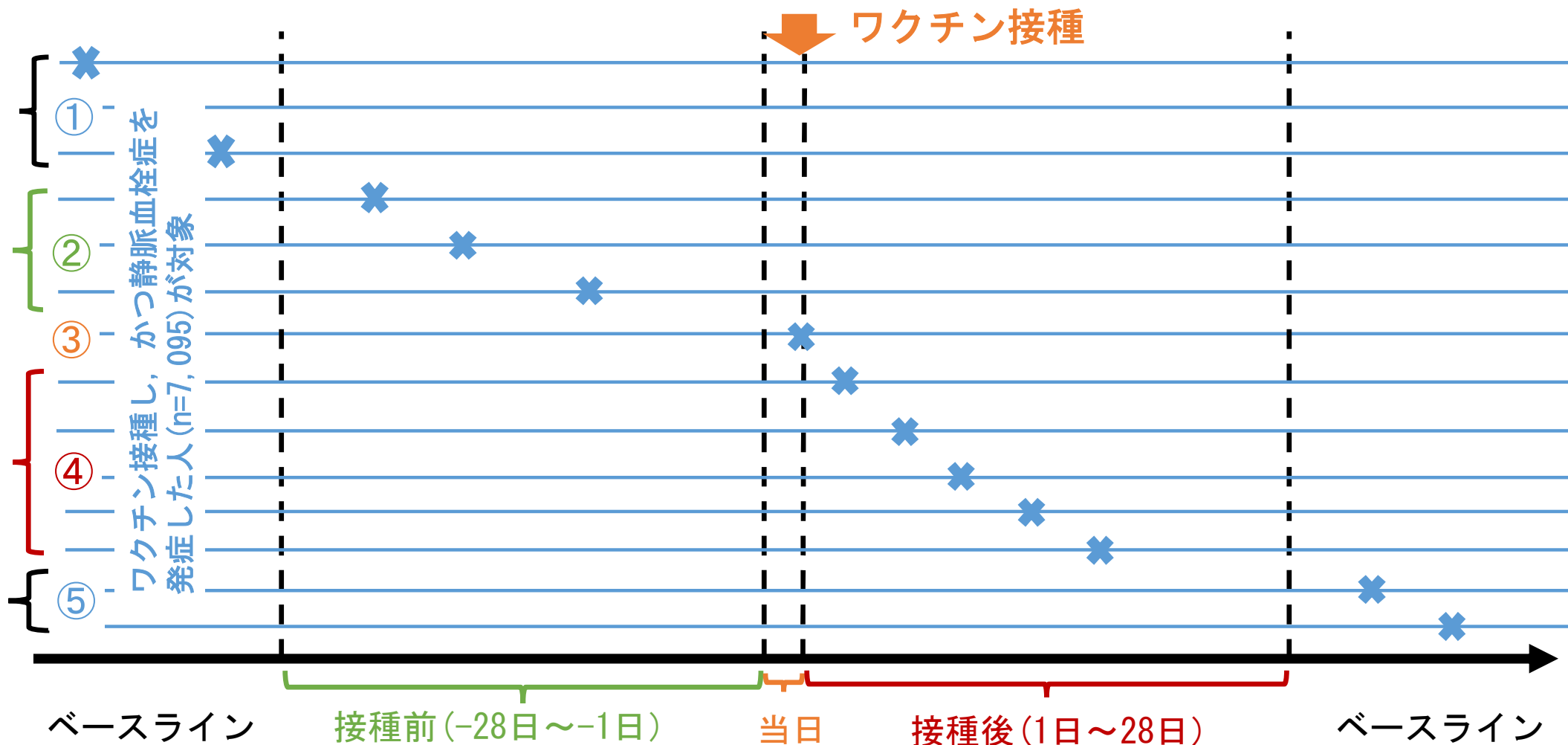
*2: Tの算出方法はWeb資料1を参照

Web資料10: 感度分析2の結果～対照群の年齢階層別静脈血栓症死亡数に比例すると仮定～



標準化死亡比は年齢調整前の死亡率比の半分程度だが、接種前の健康状態（健康者接種バイアス）を示す「接種前の死亡率比」も年齢調整すると半分程度になる

Web資料11: Hippisley-Cox論文の研究手法



時系列

- ①, ⑤ ベースライン期間の発症率を基準 (1.00) とした場合、
- ②接種前期間 (-28日~-1日) の発症率比は、0.64 (0.60-0.68)
- ③接種当日 (0日) の発症率比は:0.35 (0.24-0.52)
- ④接種後期間 (1日~28日) メタサマリ発症率比:0.93 (0.89-0.98)

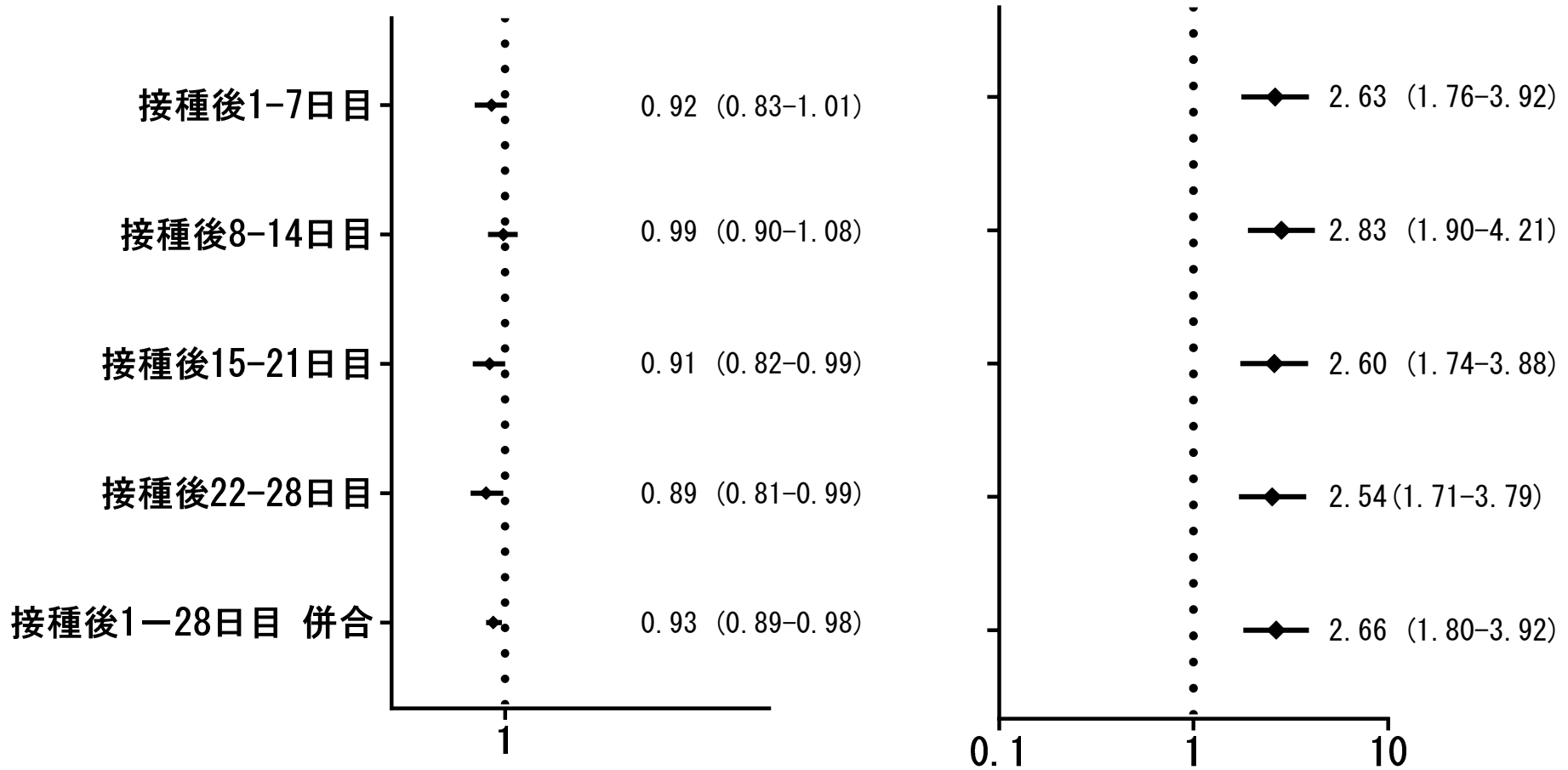
× 静脈血栓症発症のタイミング

- 各々期間中の青線部分の合計を、各々の観察人年とした研究方法 (自己対照症例シリーズ)
- 接種予定当日に静脈血栓症を発症した人は接種を避ける = 接種当日の静脈血栓症の発症率比が最低の理由

Web資料12: 静脈血栓症発症率の危険度

見かけ上の
静脈血栓症発症危険度

健康者接種バイアス補正済みの
静脈血栓症発症危険度



見かけ上の静脈血栓症発症リスクが1を下回っているのは(左), 健康者接種バイアスの影響(ワクチン接種できたのは「接種直前の静脈血栓症発症頻度が低い健康な人」)。このバイアス(接種当日の発症率比: 0.35)で補正して公正な比較をすると(右), ワクチン接種後に静脈血栓発症率が高まることが分かる。