

超過死亡が目立つ中での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の致死率に関する考察

2022年12月13日

西浦 博

1. 問題設定

静岡県資料[1]によると、2022年7月1日から11月30日におけるCOVID-19のBA.5亜系統感染によると思われる60歳未満および60歳以上それぞれの致死率は0.004% (=10/260031) および0.59% (=315/53419)と算出された。うち、コロナが主たる死因とされるものだけを検討した致死率は60歳未満および60歳以上それぞれの0.001% (=3/260031) および0.29% (=156/53419)であった。これらを利用して、季節性インフルエンザの致死率との比較についての言及が行われた。同様の資料は静岡県だけでなく、例えば大阪府[2]では、令和4年6月25日から9月26日における60歳未満および60歳以上それぞれの致死率を0.01%および0.75%と推定し、それと季節性インフルエンザとの比較を行った。また、東京都の新型コロナウイルス感染症モニタリング会議[3]では令和4年7月1日から9月30日における50歳台、60歳台、70歳台、80歳台、90歳台の致死率をそれぞれ0.025%、0.075%、0.404%、1.434%、2.958%と推定した。

これら出典に限らず、疾病間で致死率の単純な比較計算が行われる傾向がある。しかし、本計算による致死率の比較議論には以下の問題を伴う：

- (1) 流行に起因すると考える超過死亡が多数見られる中、上記の計算には多くの者がCOVID-19に関連して亡くなっているだろう事実が反映されない
- (2) これまでに、循環器疾患など特定の死因による死亡の超過を認める傾向がある。積極的にCOVID-19と特定死因による超過死亡との因果関係を疑う中で、直接的な観察による死亡だけで致死率の比較検討を行うべきでない
- (3) 不完全な観察に基づく議論が行われる中で、精密な比較が求められる。そのため、死因統計に関するデータ生成過程を十分に理解した上で死亡リスクと向き合うことが望ましい。

もちろん、慣例上、観察データとして直接的に手に入る範囲内での計算に基づく致死率が算出されていることから、上記の計算は導出過程に係るエラーやバイアスを理解した上で使用する限り、致死率そのものの計算としては本質的に誤りではない。ただし、疾病間の比較や流行のインパクトを考察する上で、推定上の落とし穴に十分に向かい合っているかと問われると、その点においては誤りであることを疑う必要がある。本稿の目的は、致死率のデータ生成過程について現行の致死率比較に関する議論の問題を明示し、未観察情報の致死率推定値への影響について暫定的に定量化することである。

2. COVID-19 の致死率に関する数理的定式化

超過死亡が目立つ中での COVID-19 の致死率に正しく向かいあうためには、そのデータ生成過程について数理的定式化を実施した上で致死率を定義することが望ましい。例えば、Ma & van den Driessche[4]のように致死率データが発生する過程について数理モデルを利用して定式化することで、眼前の観察情報を定量化可能にすることができる。ここで、現在時刻 t における人口を $N(t)$ とする。人口 $N(t)$ は COVID-19 に感染して死亡リスクに暴露された状態にある者 $I(t)$ とそれ以外の者 $U(t)$ に分けることができる。それら 2 者が死亡する過程は下記の図 1 の通りである：

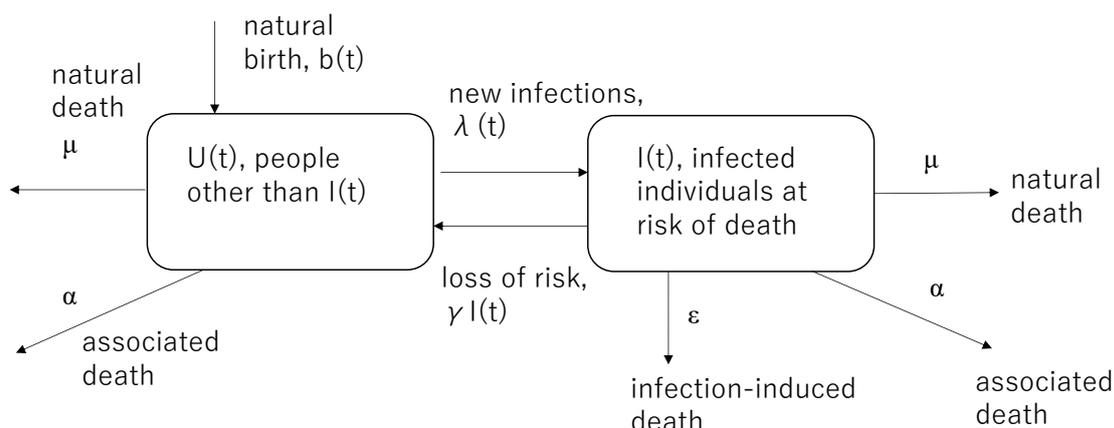


図 1. 死亡データの生成過程と感染との関係

未感染あるいは感染したが既に死亡するリスクがなくなった者 $U(t)$ は、自然死亡率 μ によって COVID-19 と無関係に死亡する。ただし、流行が発生して医療提供体制が逼迫し、つまり、通常は受療可能な医療が十分に受療できない状況では余分な死亡率 α によって関連死と呼ばれる死亡増（COVID-19 に直接起因しないが流行に間接的に起因する死亡）が起こる。単位時間あたりの出生数を $b(t)$ とすると $U(t)$ の時間変化は以下で記述される：

$$\frac{dU(t)}{dt} = b(t) + \gamma I(t) - (\mu + \alpha)U - \lambda(t)$$

ここで γ は感染者が死亡リスクに曝された状態から回復する率であり、 $\lambda(t)$ は単位時間あたりの新規感染者数である。

同様のことに関して、COVID-19 の感染をしてから、（呼吸器合併症の有無を問わず）死亡リスクに曝されている者 $I(t)$ について考える。まず、 $I(t)$ も $U(t)$ と同様に自然死亡率 μ によって死亡する。また、関連死の死亡率 α で COVID-19 に直接起因しない死亡が起こる（数理的簡便性の理由で、 $I(t)$ と $U(t)$ の間の関連死リスクが同等と仮定する）。 $I(t)$ がユニークであるのは COVID-19 に起因する死亡が時間あたりの率 ε で発生することである。単位時間あたりの新規感染者数を $\lambda(t)$ とすると $I(t)$ の時間変化は以下で記述される：

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lambda(t) - (\mu + \varepsilon + \alpha + \gamma)I$$

このとき、COVID-19 に無関係な死亡は、時刻 t の新規死亡者数として以下で記述される：

$$m_0(t) = \mu(U + I)$$

同様に、COVID-19 と直接的な因果関係を認める時刻 t の新規死亡者数は

$$m_1(t) = \varepsilon I$$

である。医療提供体制が十分でないことなどに起因する関連死の時刻 t における新規死亡数は

$$m_2(t) = \alpha(U + I)$$

となる。

ここで、狭義の超過死亡とは $m_1(t)$ に相当する（通常自然死亡 μI に加えて、感染者は超過リスク ε 分を反映した超過死亡 εI を経験する、ということをも本来的に意味する）。しかし、統計学的に推定される広義の超過死亡とは、ベースラインとしてモデル化される自然死亡にプラスして超過して認められる死亡者数であるので

$$m_{excess}(t) = m_1(t) + m_2(t) = \alpha U + (\alpha + \varepsilon)I$$

に対応することに留意する必要がある。

ここで α や ε は、以下の議論では簡便性の理由で、さも定数かのように計算するが、実際には時刻依存で変動する。例えば、Hayashi & Nishiura [5] は観察された COVID-19 の死亡者数に基づく致死率の推定研究を実施したが、国内で医療提供体制が逼迫すると CFR が上昇することを指摘してきた。

ここで、直接的に COVID-19 と因果関係を認める死亡のハザードを観察可能 (=obs) と観察不可能 (=unobs) なものに分類する：

$$\varepsilon = \varepsilon_{obs} + \varepsilon_{unobs}$$

このとき、

$$m_{1,obs}(t) = \varepsilon_{obs} I$$

が症例ラインリストで報告される COVID-19 の新規死亡者数に相当する。

冒頭 1 の命題で計算されている致死率は観察された情報に基づいており

$$f_{1,obs} = \frac{\int_0^T \varepsilon_{obs} I(y) dy}{\int_0^T \lambda(x) dx}$$

に相当する。ここで T は致死率の推定対象とする流行の終了時刻である（時間 0 から T で興味の対象とする流行の波が起こったものとする）。

しかし、本来的な致死率とは観察の有無によらず COVID-19 と直接的な因果関係を有するものによって推定されるべきであり

$$f_1 = \frac{\int_0^T \varepsilon I(y) dy}{\int_0^T \lambda(x) dx}$$

を得ることが望ましい。

つまり、未観察の死亡も加味した致死率とは、観察された症例ラインリストに基づく致死率の $1 + \varepsilon_{unobs}/\varepsilon_{obs}$ 倍であるべきである。要するに、超過死亡が目立つ中で観察された症例ラインリストに基づく計算のみをして議論をすると常に致死率を過小評価してしまう。人口レベルのインパクトを含む精密な比較計算をするためには未観察の死亡リスク

$$f_{1,unobs} = \frac{\int_0^T \varepsilon_{unobs} I(y) dy}{\int_0^T \lambda(x) dx}$$

を致死率の一部として計算に含むことが重要であり、 $f_1 = f_{1,obs} + f_{1,unobs}$ であることを常に念頭に置いておくことが望ましい。

3. 死因別死亡について因果関係を疑う論拠

死亡リスク（致死率）を計算する際に、どのような時に観察の有無が重要になるのか、COVID-19 の致死率を想定して考えるとわかりやすい。それは「どんなときに、 $f_{1,unobs}$ が多くなるのか」を想起すれば理解することができる。以下が全てではないが、典型的な観察されない死亡事例が発生する Pathway を列挙する：

- (i) 感染が見逃された後に死亡した場合（無症状・軽症であった、感染を他者に隠し続けた、検査陰性であったなど）
- (ii) 感染は診断されたが無症状・軽症などを理由にフォローアップされなかった場合（自宅療養の療養解除、フォローアップからの脱落など）
- (iii) 死亡した際に、COVID-19 との因果関係について、診断する医師に捕捉されなかった場合（感染を疑わなかった中での循環器疾患での死亡など）
- (iv) 循環器疾患などの合併症を含めて、死因が分からずに死亡した場合（老衰の一部、死亡後の異常死の診断など）

これまでに COVID-19 の罹患中および罹患後に循環器疾患や脳血管疾患の罹患および死亡のハザード比が異常に上昇することが報告されてきた[6,7]。それを踏まえて、上記(i)-(iv)の発生リスクが十分にある場合は、それらの重要な要素に対応した推定をしなければ致死率の精密な推定は困難である。ちなみに、このような問題はインフルエンザに関しても生じ得るものであり、筆者は新型インフルエンザの IFR の推定において超過死亡を利用してきた[8]。

さて、現状の死因別死亡を検討して、上記の観察されていない COVID-19 死亡がどれくらい重要であるのかを検討する。計算の都合上、IFR を推定するには対象とする流行波期間の感染者数を要する（精密に推定するには血清疫学調査を横断的に繰り返すことが必要である）。そのため、以下では診断された患者情報を利用した CFR（いわゆる confirmed case fatality risk, cCFR に相当するもの[9]）を提示する。つまり、冒頭 1 で言及した致死率と分母を統一することで以下で例示する致死率を比較可能にする。厚生労働省の人口動態統計では月報として死因別死亡数の速報値が定期的に公表される[10]。例えば、令和 4 年 7 月分

までが概数として報告されているが、ICD-10（2013年版）の大分類に相当する死因別死亡数をみると21の大分類の中で17において2022年1-7月の死亡数は前年度の同時期よりも死亡数が多い。ただし、それを2021年度1-7月に比して相対的に5%以上の死亡増とすると21の大分類のうち13がそれに相当する。

さらに、2022年1-7月の死亡数が前年同時期と比べて5%以上の増加であり、かつ、絶対的な死亡者数増が3000人以上である死因に絞ると、①09000 循環器系の疾患、②18000 症状、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの、③20000 傷病及び死亡の外因、④22000 特殊目的用コード、の4つが該当し、顕著な超過死亡を認める。循環器系疾患は上述の通りだが、18000 症状、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないものには主に老衰を含んでおり、上記(iv)の診断バイアスに伴うものが計上され得る。22000 特殊目的用コードはCOVID-19に対応しており、20000 傷病及び死亡の外因では主に不慮の事故が含まれ、それ以外に自殺も同大分類に含まれる。

さらに、2022年1-7月の死亡数が前年同時期と比べて5%以上の増加であり、かつ、絶対的な死亡者数増が10000人以上である死因に絞ると、①09000 循環器系の疾患（6.23%増、13015人）と②18000 症状、徴候及び異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの（14.96%増、15043人）、の2つのみが該当し、明確な超過死亡を認める。

ここで注意しておきたいが、例えば主要死因として常に上位に位置する悪性新生物による死亡は1.28%のみ増加（前年度から637人増）であり、また、Common diseaseの1つである消化器系の疾患による死亡は5.17%増加（前年度から4875人増）に留まっている。つまり、他の死因別統計で前年度比を見ると循環器系疾患と老衰において「選択的に」死亡が著しく増加していると考えられ、その選択的な死亡増加はCOVID-19の感染および流行のいずれ（直接的死亡および関連死）とも因果関係を積極的に疑う状況にあると考えられる。同構造を死亡リスクの検討に明示的に含むことは、同感染症の死亡インパクトを理解する上で極めて重要な役割を果たす。

4. 極端な仮定の下での計算

それでは、仮に循環器系疾患（心疾患や脳血管疾患）と老衰の多くがCOVID-19と因果関係を有しているとする、上記の致死率はどの程度であるのか。残念ながら、因果推論を十分に行った上で推定を実施するには現時点ではデータ・情報量が足りない。

そこで、以下では極端な仮定を置くことによって致死率の計算を試みる。以下の計算には厚生労働省オープンデータを用いた[11]。同観察データにおいては2022年度中（特に第7波中）に都道府県独自の判断で感染者数の報告を一旦停止することがあった。そのため、患者数は過小評価気味であり致死率は（例えば冒頭の静岡県計算と比較すると）若干過大に計算されてしまう。そのことを念頭に置きつつも、観察されない死亡のインパクトを定量化するために以下の議論を行う。

2022年1-7月にかけて、60歳未満の患者数は945万8481人、60歳以上は132万8590

人であった。そのうち、それぞれ 542 人と 13649 人が死亡者として報告された。従来の計算では 60 歳未満の致死率は 0.006%、60 歳以上のそれは 1.027%となる。第 6 波と 7 波の両方を含んでいること（第 7 波では同計算による致死率は第 6 波よりも小さい傾向があること）や上記の都道府県別での報告の一時的停止を加味すると、冒頭で引用した静岡県での報告と比較可能な観察情報に基づく致死率が計算される。

このうち、60 歳未満の致死率は報告通りとする。しかし、60 歳以上では循環器の疾患で 13015 人、老衰を含む異常所見・その他で 15043 人の超過死亡を（前年度比で）認めた。極端な計算として、（実際にはこの通りでないが）それら超過死亡全てが $f_{1,unobs}$ に寄与すると未観察な COVID-19 による死亡だとすると、観察・未観察の両方を含む死亡者数は 41707 人であり、60 歳以上の致死率は 3.14%となる。

他方、より現実的な検討をしてみよう。ここでは消化器疾患の超過が 5.17%であったが、消化器疾患による死亡には COVID-19 の直接的影響による死亡をほとんど含まないと仮定すると、前年度比の死亡リスク超過 5.17%は関連死であると想定することが可能である。そのとき、循環器疾患や老衰においても 5.17%は関連死であり、残りの超過リスクだけが COVID-19 に直接的に起因するとすると、60 歳以上の循環器疾患による死亡のうち 2214 人が COVID-19 由来で、10801 人は関連死と考えられ、また、老衰を含む異常所見・その他による死亡のうち 9844 人が COVID-19 由来で、5199 人が関連死と考えられる。そのとき、観察・未観察の両方を含む COVID-19 の直接的な死亡者数は 25708 人であり、60 歳以上の致死率は 1.94%となる。このとき、もちろん致死率は「全てが直接的な COVID-19 の死亡」と想定したときよりも低くなるが、一方で関連死が循環器疾患と老衰を含むその他の 2 分類だけで 15999 人も存在することとなり、その状況を生み出すに至った保健医療体制や高齢者介護の管理体制に関するメカニズムを深掘りすることが必要となる。

本稿では定量的リスクの感覚をつかむため、敢えて極端な仮定を置いて上記の計算を実施した。そのため、得られた致死率については定量的な妥当性が不十分であり、その数値を利用した比較検討や解釈を行うことは控える。そのような論点ではなく、観察情報に頼った推定をすると、著しく誤った結論を導くリスクを一定程度包含していることに留意することが必須であることに気付いていただきたいのである。少なくとも、本稿で述べるのは、実際の観察・未観察の両方を加味した致死率がどの程度であるのかを明示することは困難であるが、未観察情報としての循環器系疾患（心疾患や脳血管疾患）や老衰の影響を極端な仮定の下で定量化することは可能であるということである。

5. 致死率の推定のための観察情報に関する考察

上記の問題は、臨床現場から収集される死因別の統計を集積する上での因果推論の問題に端を発する。通常、死亡届では医師の診断によって死因が記載される。しかし、上記 3 の (i)-(iv) で論じたような問題を包含する場合には、個別の医師による因果の判断に頼らない仕組みを作り出すことが求められる。例えば以下のような解決手段を考案すると役に立つ

ものと思われる：

- (a) 臨床経過をより重視し、その詳細を加味することが可能な死亡届け出システムを考案する
- (b) 死亡者に関するサンプル調査として感染の有無について COVID-19 を疑わない者も含めて実施する
- (c) 超過リスクのデータを利用して致死率推定を実施することを疫学的な仕組みとして実装する
- (d) 感染者の死亡データと超過死亡データなどの情報を駆使して観察・未観察の両方の情報を利用した致死率推定の仕組みを作る

現時点では、残念ながら超過死亡のデータから、未観察の致死率と関連死について分離をして単純計算することはできない（今後、その推定の仕組みは作り上げることができるかも知れない）。しかし、少なくとも、観察情報のみに頼る場合は常に過小評価の可能性がある、特に超過死亡者数が積み上げられて人口レベルの流行インパクトが看過できない規模である場合にはデータ生成過程に関して細心の注意を払いつつ致死率の計算について議論することが求められる。

参考文献

1. 静岡県健康福祉部新型コロナ対策企画課 & 推進課、2022年11月1日
http://www.pref.shizuoka.jp/kousei/ko-420a/kansen/documents/25_siryoku1.pdf
2. 大阪府健康医療部長 藤井 睦子. 感染症法上の分類見直し検討について. 令和4年12月7日開催第109回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード 資料3-7-②、<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001021510.pdf>
3. 東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議. 第7波における新型コロナウイルスの致死率（東京都）. 令和4年10月27日.
https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/022/394/20221027_10.pdf
4. Ma J, van den Driessche P. Case fatality proportion. Bull Math Biol. 2008;70(1):118-33.
5. Hayashi K, Nishiura H. Time-dependent risk of COVID-19 death with overwhelmed health-care capacity in Japan, 2020–2022. BMC Infect Dis 2022;22:933.
<https://doi.org/10.1186/s12879-022-07929-8>
6. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, Denholm R, Akbari A, Abbasizanjani H, Torabi F, Omigie E, Hollings S, North TL, Toms R, Jiang X, Angelantonio ED, Denaxas S, Thygesen JH, Tomlinson C, Bray B, Smith CJ, Barber M, Khunti K, Davey Smith G, Chaturvedi N, Sudlow C, Whiteley WN, Wood AM, Sterne JAC; CVD-COVID-UK/COVID-IMPACT Consortium and the Longitudinal Health and Wellbeing COVID-19 National Core Study. Association of COVID-19 With Major

- Arterial and Venous Thrombotic Diseases: A Population-Wide Cohort Study of 48 Million Adults in England and Wales. *Circulation*. 2022;146(12):892-906. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785.
7. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A, et al Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK BiobankHeart Published Online First: 24 October 2022. doi: 10.1136/heartjnl-2022-321492
 8. Wong JY, Wu P, Nishiura H, Goldstein E, Lau EH, Yang L, Chuang SK, Tsang T, Peiris JS, Wu JT, Cowling BJ. Infection fatality risk of the pandemic A(H1N1)2009 virus in Hong Kong. *Am J Epidemiol*. 2013;177(8):834-40. doi: 10.1093/aje/kws314.
 9. Nishiura H, Klinkenberg D, Roberts M, Heesterbeek JA. Early epidemiological assessment of the virulence of emerging infectious diseases: a case study of an influenza pandemic. *PLoS One*. 2009;4(8):e6852. doi: 10.1371/journal.pone.0006852.
 10. 厚生労働省. 人口動態統計月報 (概数) 令和4 (2022) 年7月分. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/m2022/07.html>
 11. 厚生労働省オープンデータ. <https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html>