

石川県臨床内科医会
2021年10月28日

【はじめに】

アデノウイルスベクター-COVID-19 ワクチン（アストラゼネカ社, AZ とジョンソン&ジョンソン社, J&J「日本では未承認」）は、COVID-19 に対し重症化予防の効果が証明されている。しかし、接種後に非常に稀に発症する血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS、または Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia Syndrome, VITT）との関連が指摘されている。これは AZ 製ワクチン（バキスゼブリア）の添付文書にも記載されており、ワクチンを接種する臨床医はその診断への過程を知っておくべきと思われる。治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、接種後に血栓症を発症した場合に、鑑別診断を進めつつ速やかに専門医のいる病院へ紹介し、TTS の治療を開始する必要があるからである。本稿では実地臨床医が患者の訴えからこの副反応に気づき、専門病院へ紹介するタイミングを中心に TTS を概説する。

【TTS をめぐる動向】

アデノウイルスベクター-COVID-19 ワクチン接種が、イギリスを始め世界各国で進む中、2021年3月以降 AZ 製ワクチン接種後に、異常な血栓性イベントおよび血小板減少症をきたすことが報告され、4月に European Medical Agency (EMA) は「非常に稀な副反応」として記載すべき病態と結論づけた。特に、脳静脈血栓症で死亡者が発生したことにインパクトがあったと思われる。

そして4月初旬には、New England Journal of Medicine (NEJM) 誌上で TTS と命名され、その後に複数報告され一般に認識されるようになった。AZ 製ワクチン接種後の血栓症発症機序には不明点が多いもののある程度は研究が進んでおり、ウイルスベクター-DNA と血小板第 4 因子が結合し、後者に対する抗体が生じ血小板が過剰に活性化されることが血栓形成の原因と推定され、ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin Induced Thrombocytopenia, HIT）と類似した病態と今のところ捉えられている。なお、同じアデノウイルスベクターワクチンである J&J 製ワクチン（Ad26.COV2.S）でも同様の TTS 発症例が報告されている。AZ 製ワクチンでは、ほとんどの症例は接種後 3 日から 28 日以内に、J&J 製ワクチン では、接種後 3 から 15 日以内に生じている。最初の症状のピークは 6-14 日とされる。

各国の専門学会や WHO などそれぞれ暫定の診断と治療法のガイドラインを提案している。2021年8月に日本でも AZ 製ワクチンの臨時接種が承認されたことから、日本脳卒

中学会と日本血栓止血学会が合同で「血小板減少症を伴う血栓症 (TTS) の診断と治療の手引き・第 2 版」が作成しており、詳細はその手引きを参照していただきたい (https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf)。

ただし、EMA および WHO ではこれらのワクチンによる COVID-19 に罹患する危険性を予防する有益性が、おしなべて TTS のリスクを上回るとコメントしている。実際、今までの海外の報告では、ワクチン接種後の TTS の発症頻度は 1 万人から 10 万人に 1 人以下と極めて低い。また、デンマーク(4月に政府が AZ 製ワクチン使用中止を発表)とノルウェーの大規模なコホート調査で、AZ 製ワクチンで静脈血栓症発症率の増加は認められたが、その絶対リスクは小さいと報告した(BMJ 2021; 373: n1114)ことは興味深い。さらに、イギリスにおける大規模調査により、新型コロナウイルス感染が、AZ 製あるいはファイザー製の新型コロナウイルスワクチン接種よりも血栓症の発症リスクをはるかに高める、と報告された(BMJ 2021; 374: n1931)。著者らは、血栓症などの発症リスクがあっても、COVID-19 による入院・死亡リスクから国民を守るために、AZ 製ワクチンの接種継続を決めたイギリス政府の判断を支持している。なお、AZ 製ワクチンについては、添付文書をはじめとする各情報や患者や家族向けリーフレットが、AZ 社のホームページに紹介されている。

【TTS の臨床症状】

TTS の患者は、脳静脈洞血栓症または内臓血栓症、そして全身の動脈系静脈系に血栓症を起こしうる。また出血を伴うのもその特徴である。

ワクチン接種後、28 日以内に次のような臨床症状を呈する。

- ・持続する激しく強い頭痛
- ・局所の神経症状
- ・けいれん発作、霞 (かすみ) 目又は複視…脳静脈洞血栓や脳梗塞を示唆する
- ・息切れや胸痛…肺塞栓や急性冠症候群を示唆する
- ・腹痛…門脈血栓症を示唆する
- ・四肢の発赤腫脹や冷感蒼白…深部静脈血栓症や急性四肢虚血を示唆する
- ・血小板減少の兆候として点状出血、紫斑、易出血性
- ・背部痛

【TTS 発症の危険因子】

高齢者より若年者でリスクが高いという、いくつかの報告はある。それ以外の危険因子は今まで報告されていない。

妊娠は血栓症、血小板減少や出血傾向のリスクが高くなるが、妊娠で TTS のリスクが高まることは知られていない。

2 回目の AZ 製ワクチン接種で、TTS のリスクが高まることは知られていない。なぜなら 1 回目 TTS が認められた場合、通常同ワクチンを再接種しないからである。

【TTS の診断への道筋】

- 1) 上記の臨床症状を呈する患者に、ワクチン接種からの経過日数を聞く
- 2) 血算で血小板減少（15 万/ μ l 未満）があり、かつ上記の症状がワクチン接種後 28 日以内である場合、TTS を疑う。
- 3) TTS が疑われた場合、次の精査を行う。
 - a. 特に脳静脈血栓症に焦点をあて、頭部 CT や MRI 静脈造影を行う。また画像診断にて内臓血栓症、肺塞栓症また深部静脈血栓などの有無を検討する。必要時、動脈造影も行う。
 - b. D-ダイマー値を測定する。多くの TTS 例で、D-ダイマー著増する（基準値上限の 4 倍以上）。
 - c. フィブリノゲン値を測定する。一部の症例で、フィブリノゲンが低値である。
 - d. ELISA 法で、抗血小板第 4 因子抗体を測定する。ほぼ 100%の症例で、陽性となる。なお、同検査は現在北海道大学で測定可能であり、対象の適格性、検体輸送方法は同血液内科のホームページ（<https://www.hokudai-hematology.jp/medical/clinical-research/>）を参照していただきたい。

上記の診断ステップは、別添のアルゴリズムに記載

【TTS の治療】

本来であれば、治療は血液内科（できれば血栓止血専門医のいる）への紹介が望ましいが、個々の症例で臓器別の血栓症に対応できる診療科（脳神経外科、循環器内科、消化器内科など）への紹介が適切な場合もある。

しかし、次の項目は重要で、一般臨床医も心に留めておくべきである。

1. ヘパリンは投与しない。
2. 血小板輸血は避ける。
3. 上記の専門医に相談する。
4. もし自身（自院）で治療できる環境にいる場合、以下の a または b が判明していれば ELISA 法での抗血小板第 4 因子抗体の結果を待たず、まず初期治療として発症後当日から免疫グロブリン静注を行い、ヘパリン以外の抗凝固療法（後述）を行うことが推奨される。
 - a. 重篤な血栓症の症状があり、次のうちひとつを認める
 - i. 血小板低下（15 万/mL 未満）
 - ii. 画像で血栓症が証明
 - iii. i. ii の両方

または

- b. 臨床症状がなく画像上血栓症が確認できないが、血小板低下（15 万/mL 未満）と

D ダイマー著増（基準値上限の4倍以上）の両方を認める

- 重篤な血栓症の場合：もし利用可能なら免疫グロブリン1 g/kg を2日間投与する。さらなる追加投与は、出血と血栓のリスクのバランスも考慮して決定する。免疫グロブリンは、抗血小板第4因子抗体の血小板への結合（血小板活性化）を阻害し、血小板数の回復が望める。
- 初回治療の抗凝固薬として、保険適応の問題はあるが、WHO 暫定ガイドラインでは第一候補に、直接型抗Xa阻害薬（アピキサバン（エリキュース）、エドキサバン（リクシアナ）、リバーロキサバン（イグザレルト）が推奨されている。
- ワルファリンは、導入早期にビタミンK依存因子であるプロテインC系抗凝固因子の低下による血栓リスクを高めるため、血小板数が正常化するまで投与は避けるべきである。
- 抗血小板薬投与は、血小板減少の時に出血リスクを高めるため避けるべきである。

【転帰や予後】

最近まで本症の転帰は明らかでなかったが、NEJM（2021年8月12日受理）にオックスフォード大学からイギリスでの2021年2月から6月まで発症したVITT（TTS）220例（確診例170例と疑い例50例）の診断時の特徴と予後との関係が報告された（DOI: 10.1056/NEJMoa2109908 Aug 12 2021）。発症者の年齢中央値は48歳で性差はなく、発症前危険因子も認めなかった。全死亡率は22%だった。死亡率のオッズ比は、脳静脈血栓症例で2.7、血小板低下率が50%低下例で1.7、D-ダイマー高値例で1.2、フィブリノゲン50%低下例で1.7であった。多変量解析の結果、血小板低下と頭蓋内出血が独立した死亡危険因子であった（血小板が3万/ μ l以下で頭蓋内出血を起こした例の死亡例は73%と高率であったという）。

イギリス国内での膨大な接種件数に比べ、5か月間で220例というTTS発症頻度は相当低いと考えられる。ただし、まれではあるものの脳静脈血栓症などを発症する例では予後が不良と推定される。ワクチン接種後のTTS発症を早期に検知し、適切な治療に結びつけることが転帰や予後を改善することにおいて極めて重要と考えられ、その任務は我々実地臨床医に課せられている。

追補：TTSの副反応が生じた例は当然ながら2回目のAZワクチン接種を行ってはいけない。必要であれば別のタイプのワクチン（mRNAワクチンなど）を選択する。

【参考文献】

- UK: Guidance Produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focused on Covid-19

Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT)

- Ontario: Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination
- Interim statement of the COVID-19 subcommittee of the WHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety on AstraZeneca COVID-19 vaccine
- <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
- https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt?topicRef=129849&source=see_link
- NEJM: Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination (9 April 2021)
- WHO: Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19) (who.int)
- Pottgard A, et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ* 2021; 373 n1114
- Hippisley-Cox J, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 2021; 374: n1931
- https://www.jsts.gr.jp/news/pdf/20210601_tts2_3.pdf
- Pavord S. et al. Clinical Features of Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. DOI: 10.1056/NEJMoa2109908 Aug 12 2021