

以下の注意事項および診断・治療をご参照いただき、必要に応じて専門の医療機関にご相談ください。

3.2. 血小板減少症を伴う血栓症

- 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。
 - この中には、脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれています。
 - 多くは本剤接種後28日以内※に発現しており、致死性の転帰の症例も報告されています。
 - 被接種者に対し特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状について説明し、**疑われる症状が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるように指導してください。**
 - 血栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する被接種者に対しては、予防接種上のベネフィットとリスクを考慮してください。
 - 本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血液検査や画像診断等により血栓症の徴候を十分に精査してください。
 - 本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行ってください。
 - 血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照してください。 次ページ参照
 - **SARS-CoV-2ワクチンの接種後に血小板減少症を伴う静脈もしくは動脈の血栓症を発現したことがある者に対しては、本剤の接種を行わないでください。**
- ※接種日を0日とする

特に本剤接種の4～28日後※に注意すべき症状：

- ・ 重度もしくは持続的な頭痛、視覚異常(霧視)、錯乱、痙攣発作
 - ・ 息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛
 - ・ 接種部位以外の皮膚の内出血、点状出血
- ※接種日を0日とする

左記のほか、脳卒中の初期症状(複視、片側顔面麻痺、半身の運動麻痺や感覚障害、言語障害および半側空間無視等)にもご注意ください。

被接種者向け資料『**バキスゼブリア筋注を接種される方とご家族へ**』にも血栓症に関する内容を記載しています。



ごくまれに血小板減少症を伴う血栓症が起こることがあります

このワクチンの接種からとくに4～28日後は、激しい頭痛や持続する頭痛、霧視(目のかすみ)、息切れ、注意力が散漫になる、けいれん発作、胸の痛み、足のむくみや痛み、持続する腹痛、内出血(あざ)がしやすい、注射した部位以外にも小さな点状の内出血があらわれるなどの症状にご注意ください。また、血小板減少症に伴う脳静脈血栓症(脳の静脈に血栓ができる)などの重篤な症例も認められています。

接種後に上記のような異常やいつもと違う体調の変化を感じた場合は、すみやかに医療機関にご相談ください。

発現状況

本剤接種後に非常にまれ(10万人あたり1人未満)に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症(一部には出血が伴う)が認められています。致死性の転帰の症例も報告されています。

発現時期

多くは本剤接種後28日以内(特に21日以内)に発現しています(接種日を0日とする)。

本剤接種から発現までの日数は、接種後14日以内 68%、21日以内 86%、42日以内 96%でした。(2021年6月28日までのデータに基づく)

規制当局の評価結果

EMA(欧州医薬品庁)、MHRA(イギリス規制当局)、WHO(世界保健機関)によるレビューにおいて、本剤接種による血小板減少症を伴う特定の血栓症/血栓性イベント(脳静脈血栓症等)の発生との間に因果関係がある可能性が示唆されましたが、引き続き調査が行われます。

機序、危険因子に関するEMA評価内容¹⁾

本件事象が発現した機序として、ワクチン接種により非典型ヘパリン起因性血小板減少症類似の病態を惹起する免疫応答が引き起こされる可能性が示唆されています。現在までに得られている情報からは特定の危険因子は特定されていません。

1) European Medicines Agency : AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. 7 April 2021:
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (最終アクセス: 2021年6月24日)



血小板減少症を伴う血栓症[※]の診断と治療

※米国、欧州等では、TTS：Thrombosis with Thrombocytopenia Syndromeとも呼ばれています。本剤接種後にTTSが疑われた際、以下の手引きを参照し、診断および速やかに治療を開始するようお願いいたします。

『COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第3版 2021年10月(日本脳卒中学会、日本血栓止血学会)』
(最終アクセス：2021年11月30日)



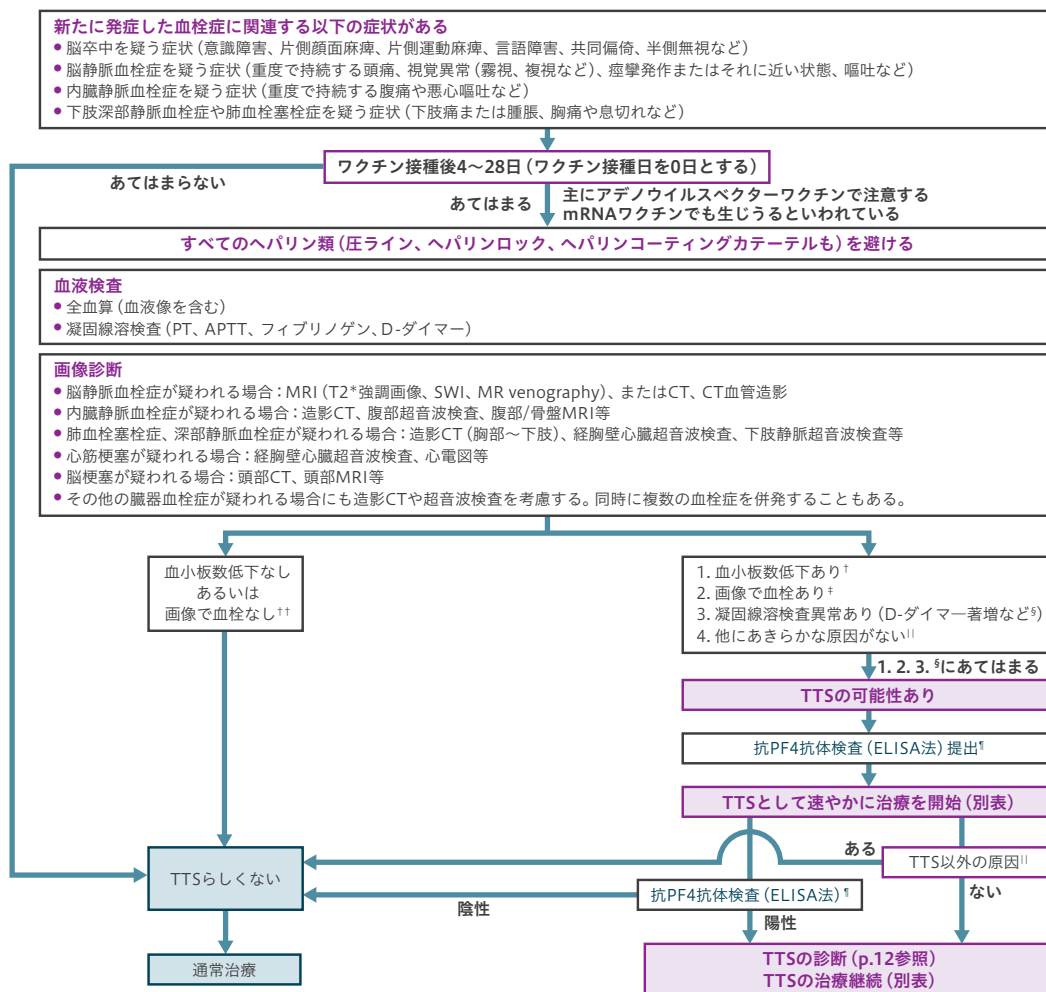
今後、新たな知見が得られた場合に本手引きは改訂されることがあるため、学会ホームページより最新版をご参照ください。

日本脳卒中学会ホームページ TOP>ガイドライン・各種指針・手引き・推奨
<https://www.jsts.gr.jp/guidelines/index.html>

日本血栓止血学会ホームページ TOP>学会からのお知らせ
<https://www.jsth.org/学会からのお知らせ/>



診断から治療までのフローチャート¹⁾



- 治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。
- 非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合はTTSの可能性を考慮する。
- 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。
- TTSの診断は、TTS以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。

† 血小板数はおよそ15万/ μ L未満で、3万/ μ L以下になることがある

‡ 脳静脈血栓症 (脳出血を伴うこともある) や内臓静脈血栓症 (門脈系血栓症) のほかにも、肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症、大動脈内血栓、脳梗塞、急性心筋梗塞などが報告されている。

§ D-ダイマーが著増 (基準値上限の4倍以上) の場合TTSの可能性が高い。ただし、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の1-2倍程度) のTTS症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断には必須ではない。出血傾向に注意すべきTTSが報告されているので、必要に応じて、凝固活性化マーカー (SFやTAT)、FDP、プラスミノーゲン、PIC、 α 2PIなどを追加測定することを考慮する。

|| 除外すべき疾患は、血栓性微血管症 (血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症、播種性血管内凝固、抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、悪性腫瘍、血液がん など

¶ 血小板減少、血栓症に加え、抗血小板第4因子 (PF4) 抗体検査 (ELISA法) が陽性の場合はTTSの確定診断となる。抗PF4抗体測定方法については手引き参照。

†† TTSは否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また経時的にTTSに進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみる。

3. 安全性検討事項

TTSの診断のための検査

検査の詳細については、手引きをご参照ください。

- ・画像診断
- ・全血算(血液像を含む)
- ・凝固線溶検査
- ・抗血小板第4因子抗体(ELISA法)

診断手順・診断基準¹⁾

- ワクチン接種後に血小板数低下と血栓症を認めればTTSの可能性を考える。D-ダイマーが著増(基準値上限の4倍以上)していればTTSの可能性は高いが、D-ダイマーが軽度上昇(基準値上限の1-2倍程度)のTTS症例も報告されているため、D-ダイマー著増は診断に必須ではない。TTSを疑えば、抗血小板第4因子抗体(ELISA)の結果を待たずにTTSとして治療(後述)を開始することを推奨する。
- 画像検査で血栓症を認めない、あるいは血小板数の低下がない場合は、TTSは否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また、初診時に血小板減少を認めないが経時的にTTSに進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみることを推奨する。
- TTSの診断基準として以下が提唱されている。
 - ・ワクチン接種後4～28日に発症
 - ・血栓症の存在
 - ・血小板減少(15万/ μ L未満)
 - ・D-ダイマーが著増(基準値上限の4倍以上)
 - ・抗PF4抗体陽性(ELISA法)

Definite	5項目すべて満たす
Probable	D-ダイマーが基準値上限4倍以上 かつ 他の4項目中3項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目すべて満たす
Possible	D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目中3項目を満たす または D-ダイマーが基準値上限2～4倍または不明 かつ 他の4項目中2項目を満たす
Unlikely	D-ダイマーが基準値上限2倍未満 かつ 血栓症なし かつ 血小板数15万/ μ L未満 または D-ダイマーが基準値上限2倍未満 かつ 血小板数15万/ μ L以上で血栓症を認める ※ただし、いずれも抗PF4抗体の結果を問わない

鑑別すべき疾患と見分けるポイント¹⁾

鑑別すべき疾患として、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)、血栓性微小血管症(TMA、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症(ITP)、DIC、抗リン脂質抗体症候群(APS)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、悪性腫瘍、血液がんなどがある。しかし、治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。本手引き作成時点で国内にはTTSの確定診断を行う方法はなく、また、海外でもゴールドスタンダードとなる診断方法はまだ確立していない。そのため、TTS以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。以下は主な鑑別点である。

HIT：ヘパリン投与歴の聴取が重要となる。

TMA(TTP)：末梢血塗抹標本で破碎赤血球の確認、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下、特にTTPではADAMTS13活性が著減する。

ITP：鑑別が困難なことが多い。血小板減少のみがみられる場合や出血を伴う症例ではITPの可能性も考慮する。

DIC：TTSにおいてDIC様所見(フィブリノゲン著減、D-ダイマー著増など)をきたすことがあるため、鑑別が困難なことが多い。基礎疾患の有無や血栓の存在部位、DIC診断基準を参考にして推定する。

APS：抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI抗体、抗リン脂質抗体パネル)の存在証明が必要である。

PNH：顕著な溶血所見(正球形貧血、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高LD血症、ハプトグロビン低下)がTTSとの鑑別点だが、PNH血球(抗CD55/CD59抗体)の証明で確定させる。

1)日本脳卒中学会・日本血栓止血学会 2学会合同手引き作成委員会：COVID-19 ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第3版 2021年10月 2021年11月30日確認

候補となる治療法¹⁾

	血小板数			
	3万/ μ L以下	3万～5万/ μ L	5～10万/ μ L	10万/ μ L以上
1)免疫グロブリン静注療法 ^{††} (高用量IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ^{††}			出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する
2)ヘパリン類 ^{§§}	すべてのヘパリン類の使用を 避ける のが妥当であろう			
3)ヘパリン以外の抗凝固薬	専門家に迅速に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記IVIg製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。			
(a)アルガトロバン	血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。	ベースラインのAPTTが正常であれば、正常対照値の1.5-2.5倍程度(血小板数が低いときは1.5倍程度)を目安に投与量を増減するのが妥当と考えられる。出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要。		
(b)直接作用型経口抗凝固薬	治療薬の候補となり得る。用量は不確定。			
(c)フォンダパリヌクス	2.5mg製剤を考慮		体重に応じて5/7.5mg製剤を考慮	
(d)ダナパロイド	治療薬の候補となり得る。			
(e)ワルファリン	急性期の投与は 避ける 血小板数が回復するまで投与は 避ける			
4)ステロイド	血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40mg/日、静注、4日間)もしくはプレドニゾン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる			
5)抗血小板薬	抗血小板薬の使用は 避けた方がよい と考えられる。			
6)血小板輸血	原則として 避ける 。 ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可	避ける		
7)新鮮凍結血漿	血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下(参考値：150mg/dL以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合)、PT延長(PT-INR 2.0以上、またはPT 30%以下)、APTT延長(各施設における基準の上限の2倍以上、または25%以下)を伴う場合には、投与を考慮			
8)血漿交換	高用量IVIgに治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい			
個別の血栓症(脳静脈血栓症など)に対する治療法については、付録の中で言及する(手引き p.17-18)				

TTSは、主にアデノウイルスベクターワクチンで注意喚起されている。mRNAワクチンでも生じうるといわれている。TTSに対して、有効性及び安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないので、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。TTSは自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT:aHIT)に類似していることから、海外ではaHITに準じた治療が報告されている。本手引き作成時点で候補となる治療法を挙げた。治療に当たっては最新版および本文を参照されたい。いずれも**適応外使用ではあるが、保険診療上の取り扱いには本手引きに沿って慎重に判断される。**

下記の(参考)保険適用外の薬剤使用についてをご参照ください

†† TTSと考えられる場合、血小板減少や凝固異常が著しい症例の初期対応においては、高用量IVIgを優先するのが妥当と考えられる。具体的な製剤は本文参照(手引き p.11)。

§§ TTSが疑われる時点で、すべてのヘパリン(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンロックや圧ラインを含め)を避ける。

(参考)保険適用外の薬剤使用について

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療における薬剤の適応外使用については、診療報酬明細書の摘要欄に記載されている投与の理由(診療の手引き、ガイドライン等における現時点での知見や治療上の有益性及び危険性を考慮した上で慎重に使用の適否が判断されたことなど)等も参考に、個々の症例に応じて医学的に判断されるよう、診療報酬請求に関する審査の関係者に通知されています。

新型コロナウイルス感染症に係るワクチンの副反応等の治療に際しての医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて(厚生労働省 事務連絡)

<https://www.mhlw.go.jp/content/000787937.pdf>

