

ワクチン起因性血栓性血小板減少症

Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

藤田医科大学 救急総合内科 川本雄也

監修：日比野将也

分野：血液 テーマ：診断・治療

症例

40歳女性

主訴：呼吸困難

現病歴：1週間前から左下腿の浮腫を自覚していた。

3日前から左下腿の疼痛が出現した。来院の前日から労作時の息切れが出現し、救急を受診した。

ADL:自立 生活歴：喫煙歴なし、飲酒は機会飲酒

既往歴：虫垂炎 内服薬：なし

3週間前にCovid-19 Vaccine接種歴(1回目)あり

身体所見

Vital sign

意識清明、体温37.2度、脈拍110回/分・整

血圧136/80mmHg、SpO₂:88%(室内気)、呼吸数24回/分

外頸静脈の怒張はない。

胸部：心雑音はない、呼吸音に異常は認めない。

腹部：特記すべき異常は認めない。

四肢：左下腿に浮腫と把握痛を認める。

血液検査

血算

WBC	9600	/ μ l
RBC	400×10^4	/ μ l
Hb	13.5	g/dl
MCV	94	fl
Plt	4.6×10^3	/ μ l

凝固

APTT	46	Sec
PT-INR	1.45	
D-dimer	26.5	μ g/ml

生化学

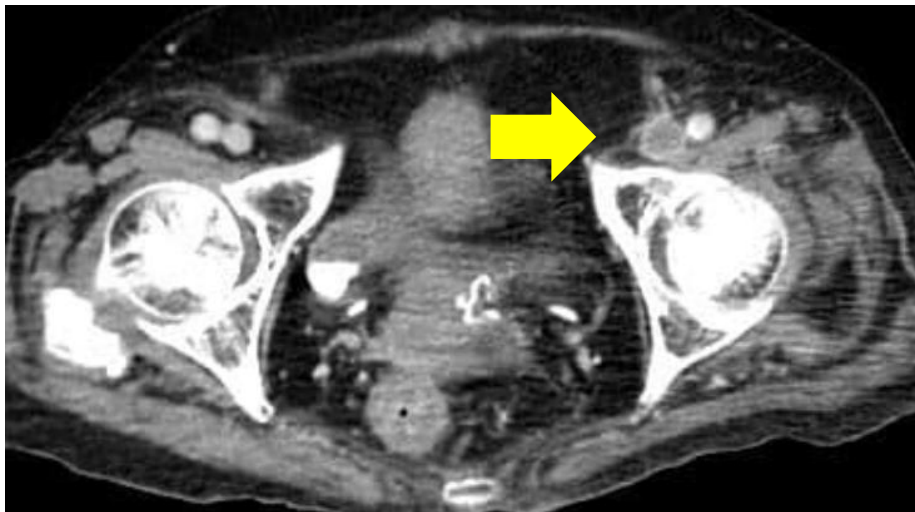
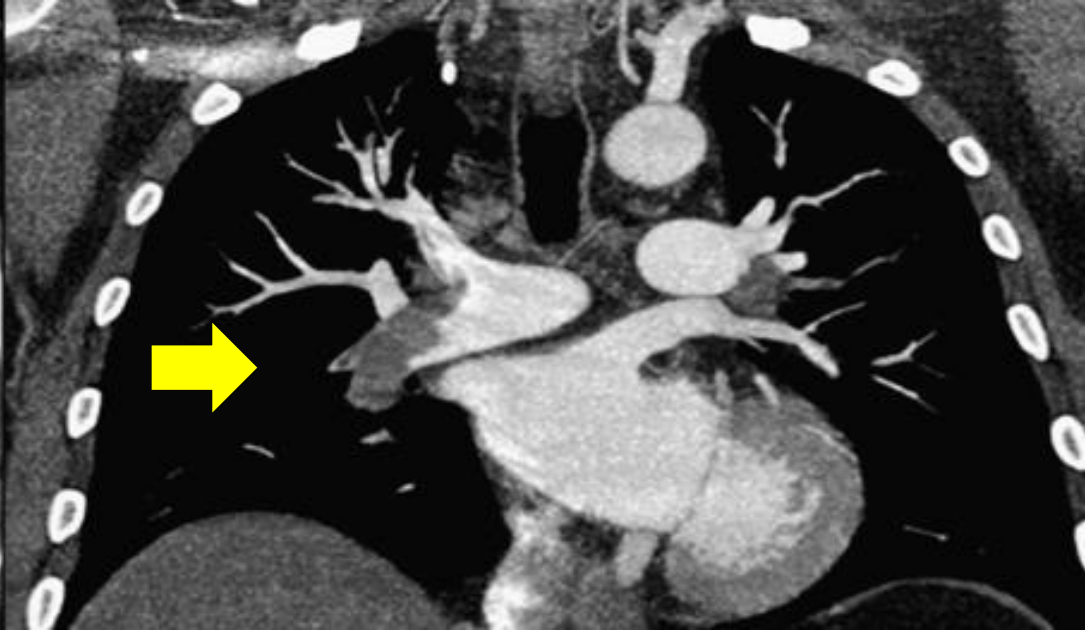
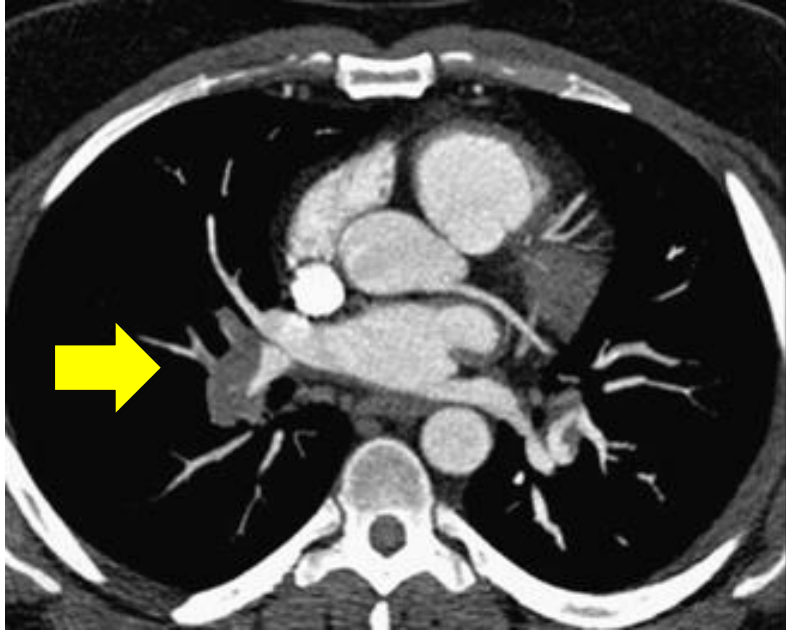
Alb	3.5	g/dl
BUN	12.0	mg/dl
Cre	0.96	mg/dl
LDH	320	IU/l
T-Bil	0.8	mg/dl
AST	38	IU/l
ALT	30	IU/l
CK	160	IU/l
CRP	2.56	mg/dl

Na	137	mEq/l
K	4.7	mEq/l
Cl	105	mEq/l
Ca	9.2	mg/dl

動脈血液ガス(4L O₂)

PH	7.25	
PCO ₂	26	mmHg
PO ₂	89	mmHg
HCO ₃	10.3	mEq/dl

画像検査



肺動脈の造影欠損

左大腿静脈の造影欠損

血栓素因のない若年者

ワクチン後の血小板低下 + 血栓症

Q. ワクチンが原因の

可能性はある？



ワクチン起因性血栓性血小板減少症

(VITT : Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia)

A. Covid-19の一部ワクチンで稀に報告あり

ワクチンが原因で起こる血小板減少と血栓症は
ワクチン起因性血栓性血小板減少症と呼ば
れ, Covid-19のワクチンで稀に報告がある。

Clinical Question

- ①VITTの機序は？
- ②VITTの特徴は？
- ③VITTの診断は？
- ④VITTの治療法は？

Clinical Question

①VITTの機序は？

②VITTの特徴は？

③VITTの診断は？

④VITTの治療法は？

原因ワクチン



2021年4月以後、アストラゼネカ社、Johnson & Johnson
などのベクターワクチンで報告が相次いでいる。

mRNAワクチンはモデルナで2例の症例報告のみ存在する。

ファイザーは過去に報告がない（2021年10月20日時点）

原因ワクチン



2021年4月以後、アストラゼネカ社、Johnson & Johnson
などのベクターワクチンで報告が相次いでいる。

基本的にはベクターワクチンの副反応

ファイザーは過去に報告がない（2021年10月20日時点）

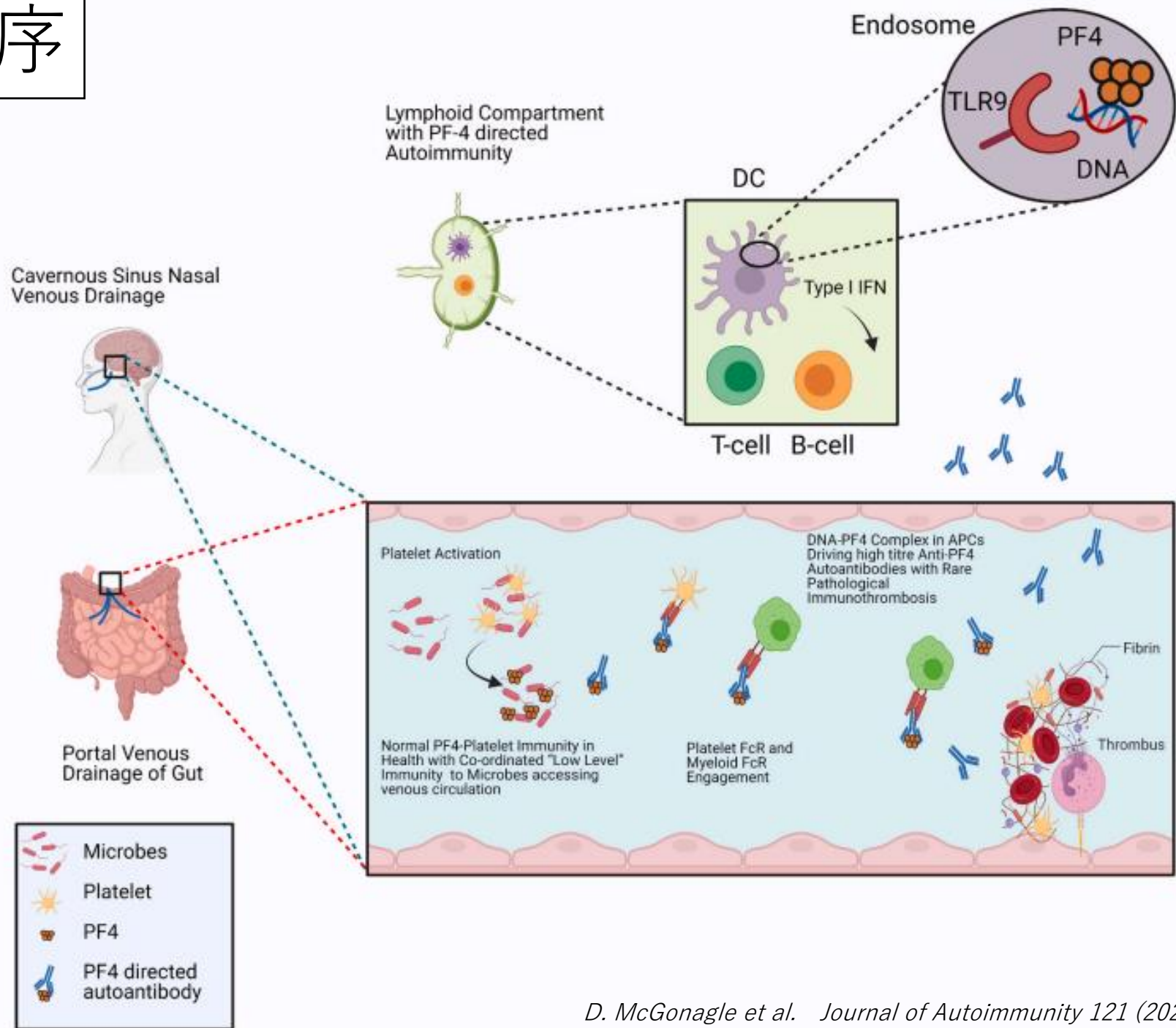
発症機序

PF4-DNA-IgG免疫複合体

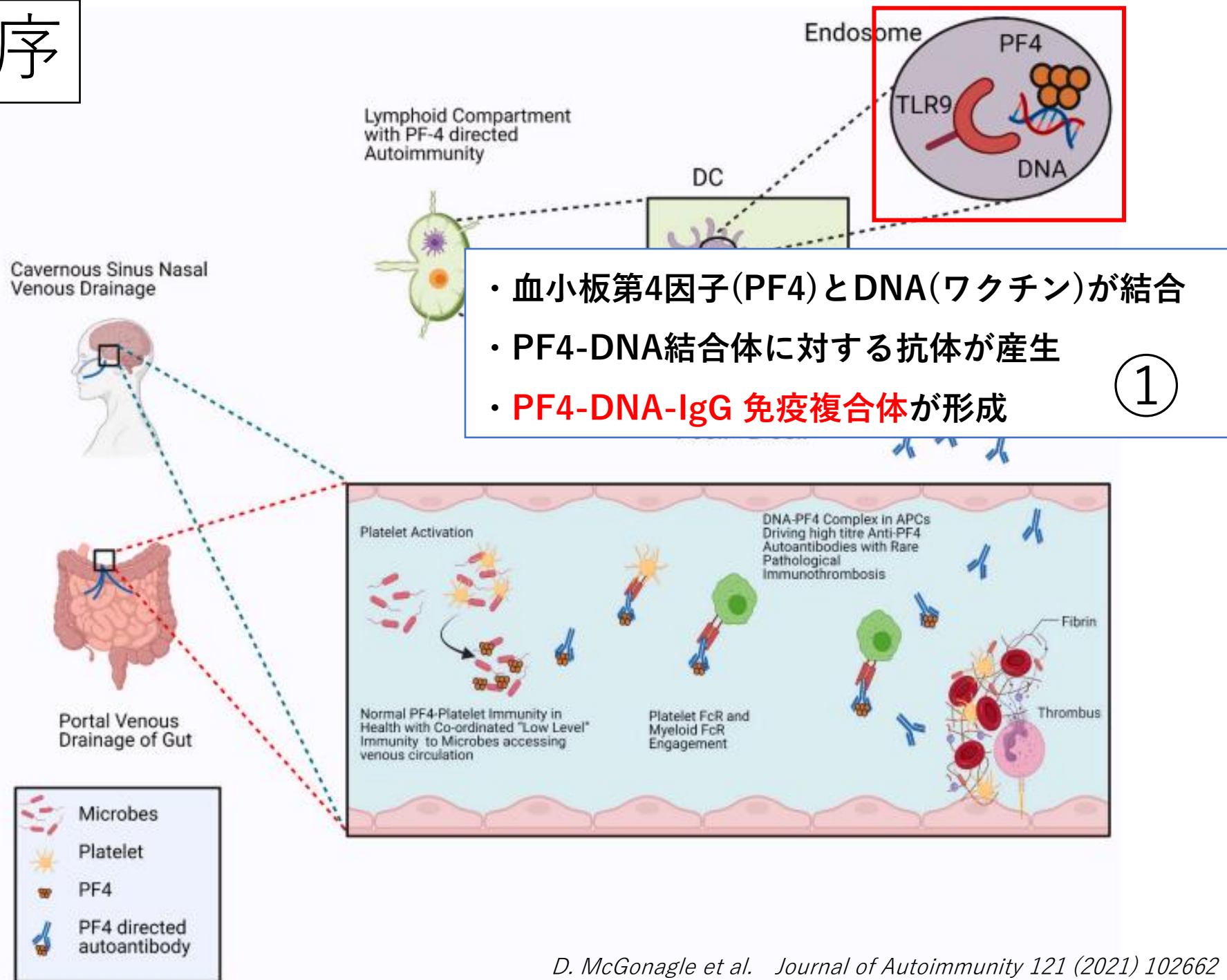
による

血小板・凝固因子活性化

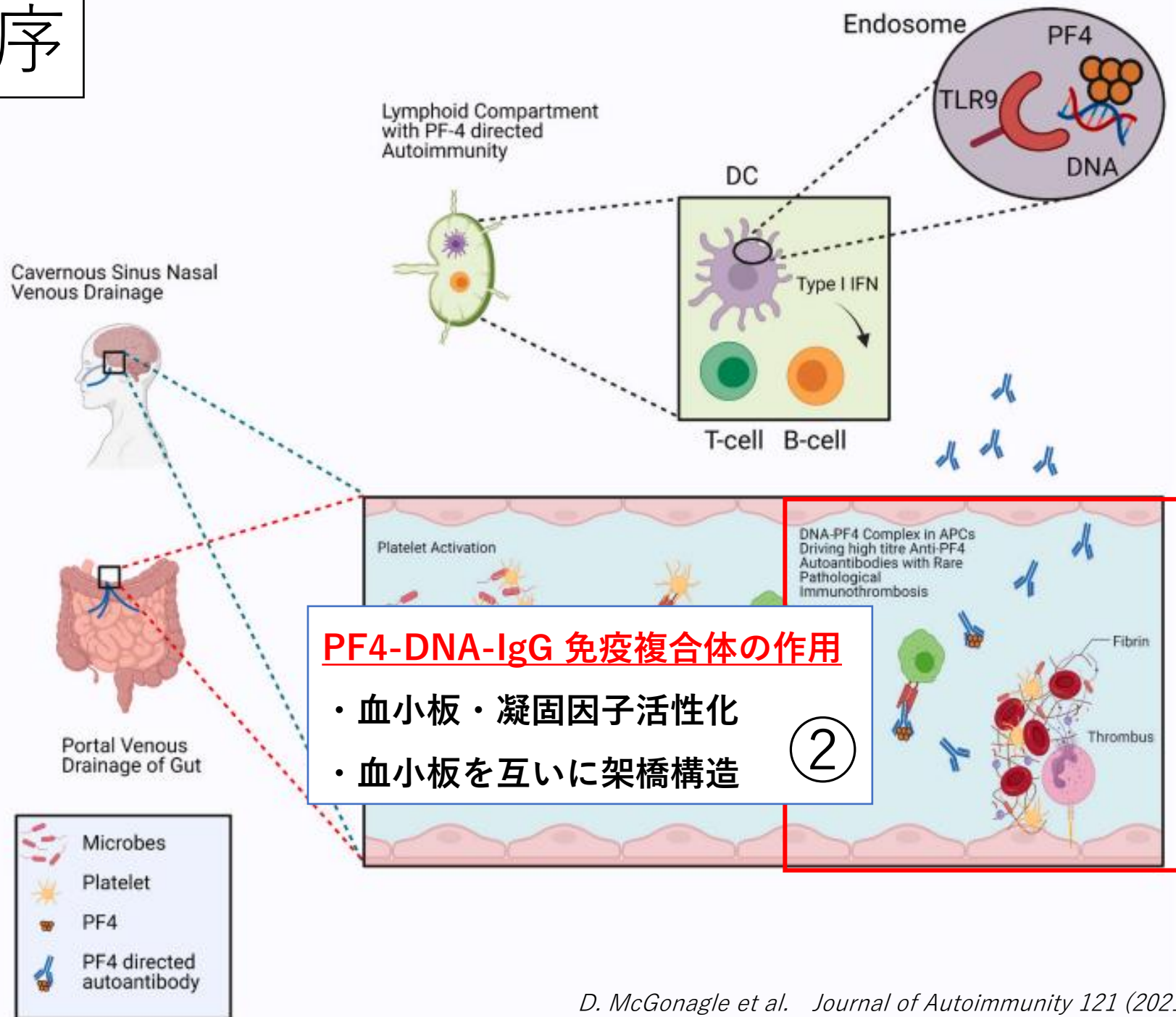
機序



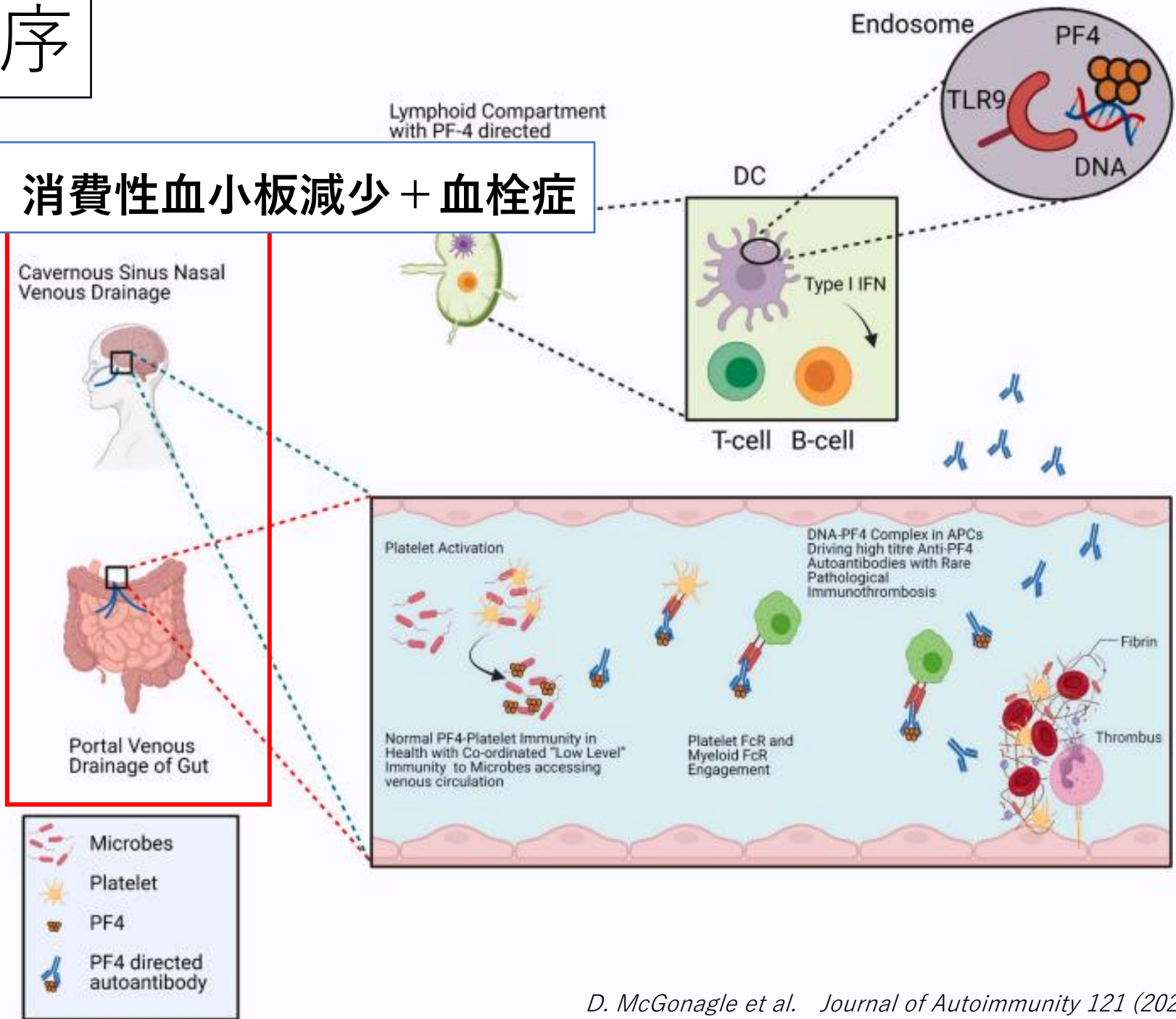
機序



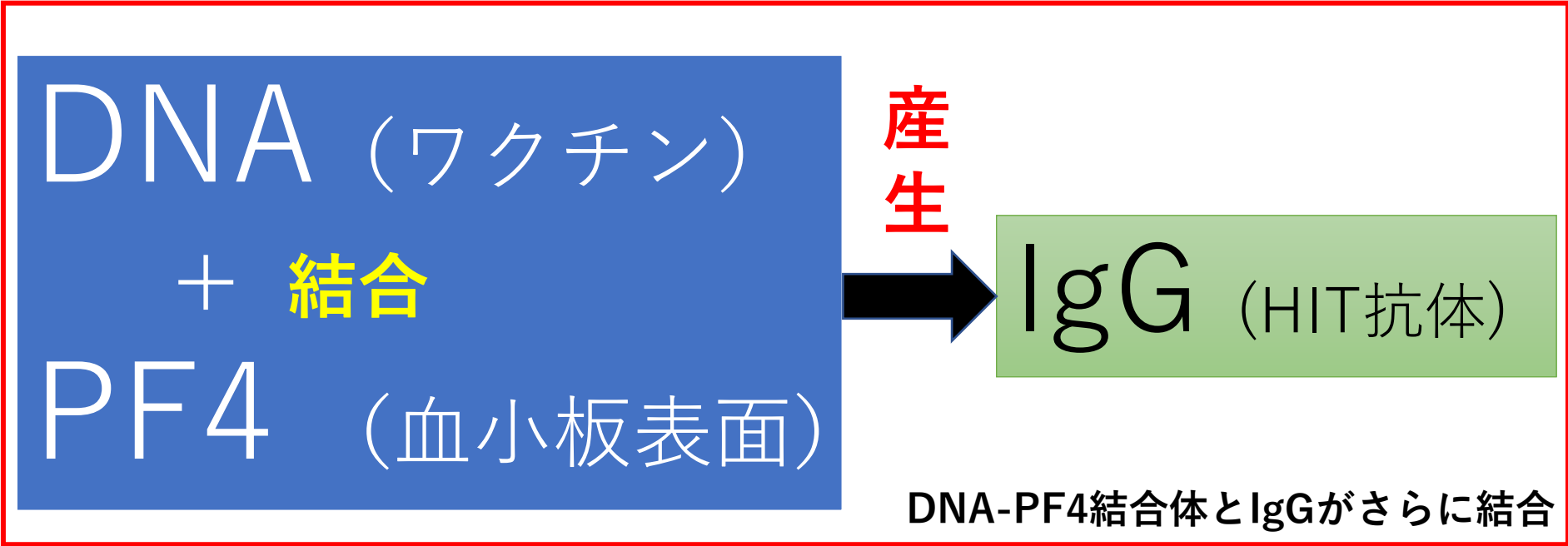
機序



③ 消費性血小板減少 + 血栓症



DNA-PF4-IgG複合体



血小板・凝固因子活性化

Clinical Question

①VITTの機序は？

②VITTの特徴は？

③VITTの診断は？

④VITTの治療法は？

ORIGINAL ARTICLE

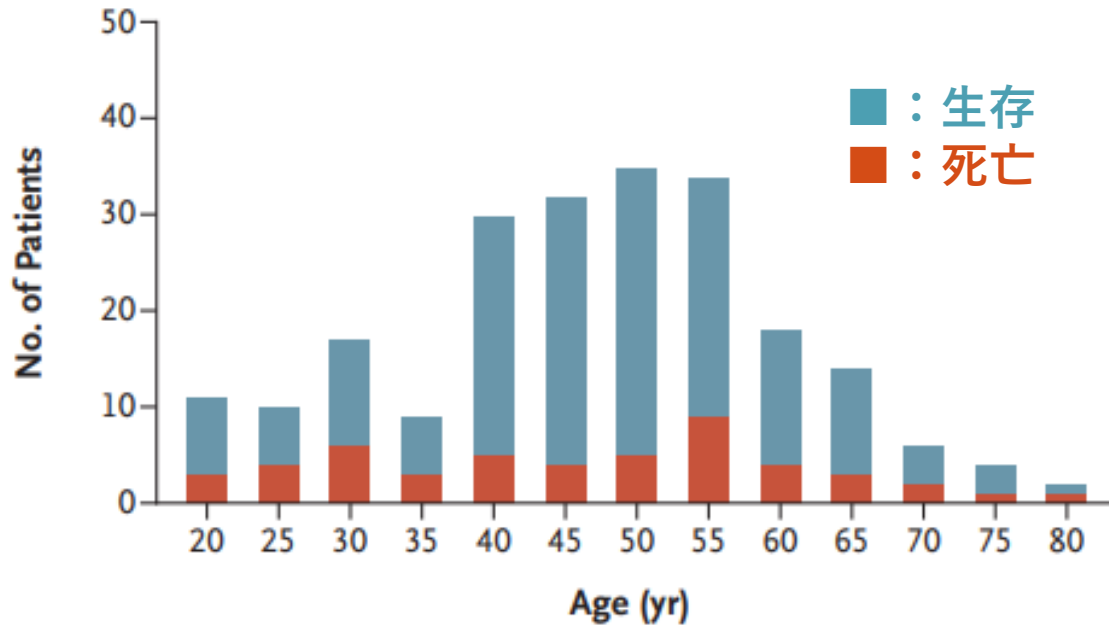
Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis

Sue Pavord, F.R.C.Path., Marie Scully, M.D., Beverley J. Hunt, M.D., William Lester, M.D., Catherine Bagot, M.D., Brian Craven, M.B., B.Ch., Alex Rampotas, M.R.C.P., Gareth Ambler, Ph.D., and Mike Makris, M.D.

2021年3月22日から6月6日の期間、英国でアストラゼネカ社ワクチンを初回投与された2400万人の患者を対象とした前向きコホート研究。

確定例170人 + 可能性が高い症例50人の220人を対象に臨床的特徴を統計

年齢・性別



平均：48歳

(18-79)

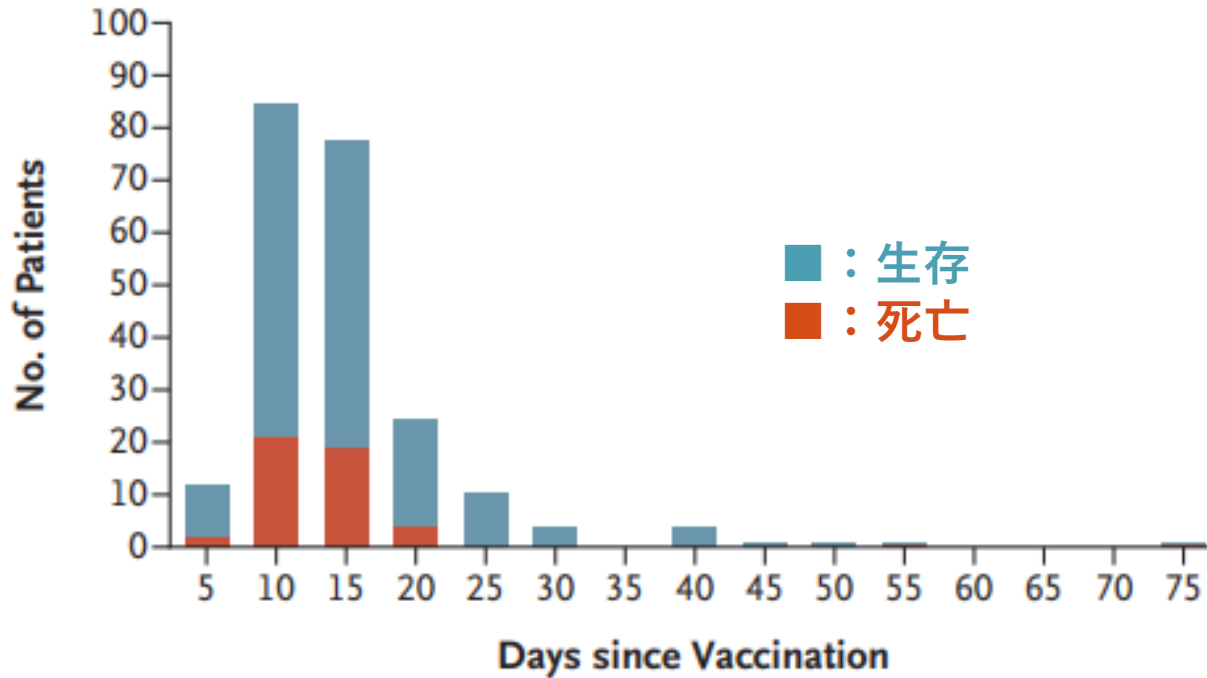
56%が50歳未満

85%が60歳未満

40-55歳がPeak、**若年者に多い** 傾向

男女差はやや女性に多い (55%) が大きな差はない。

発症時期



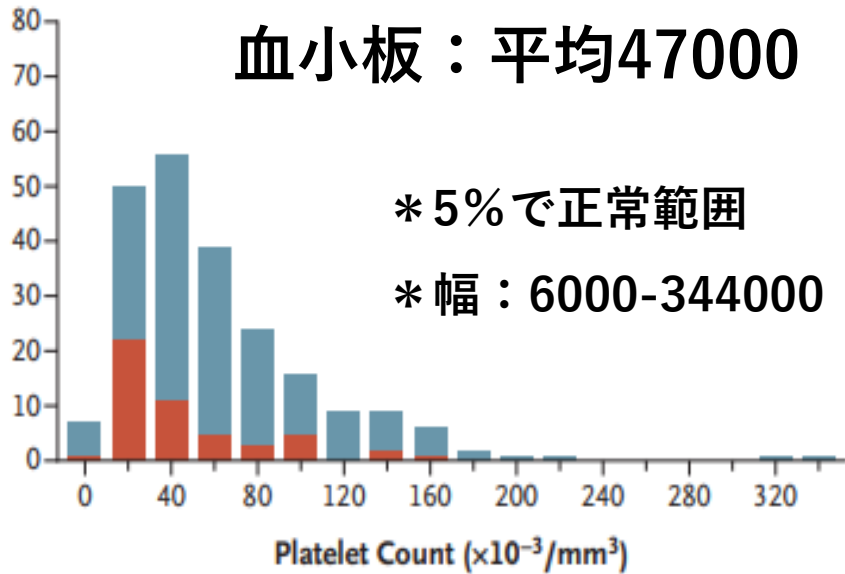
平均：14日
(5-48)

97%が5-30日で発症, 10-16日が最多

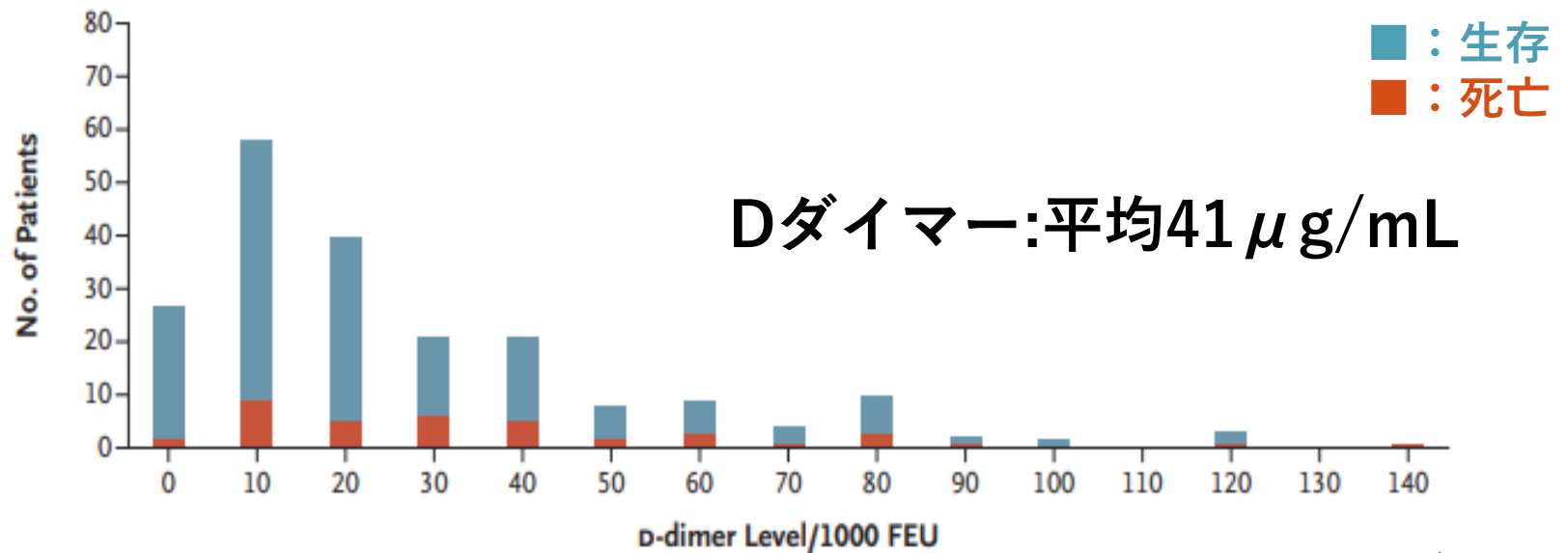
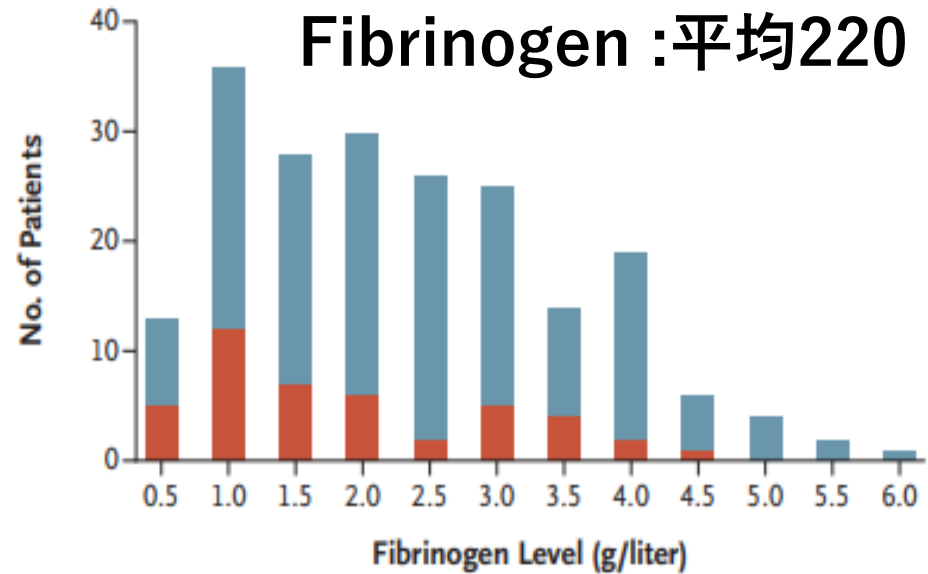
3%が30-48日で発症

血液検査

C

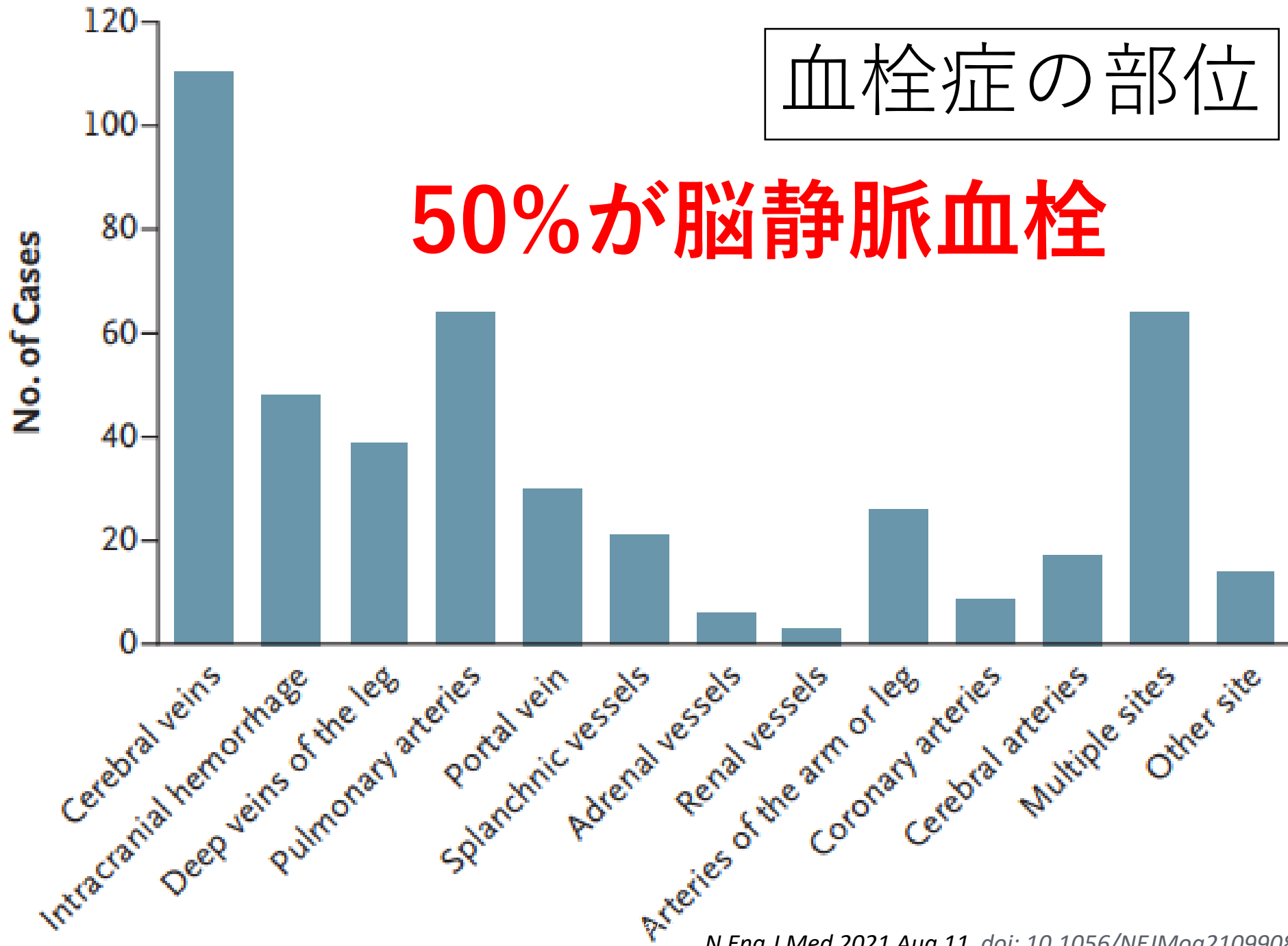


D



血栓症の部位

50%が脳静脈血栓



血栓症の部位

動静脈どちらにも **血栓** を形成

脳静脈血栓 (50%)

PE+DVT (37%)

脾静脈血栓 (19%)

門脈血栓 (13%)

動脈血栓 (21%)

四肢虚血 (12%)

脳梗塞 (7%)

心筋梗塞 (4%)

頻度

10万人に1人の頻度で発症

N Eng J Med 2021 Aug 11 doi: 10.1056/NEJMoa2109908

Johnson & Johnsonのワクチン接種後を対象とした米国疾病予防管理センターの調査では

53万人に1人で発症したと報告されている。

CDC COVID-19 Vaccine Task Force Vaccine Safety Team : 2021

リスク因子

VITTのリスク因子について調べたエビデンスの高い研究はなく、リスクは不明である。

予後

死亡率は22% (220人のうち49人が死亡)

脳静脈血栓症、血小板数低値が独立した予後不良因子

N Eng J Med 2021 Aug 11 doi: 10.1056/NEJMoa2109908

別の報告でも死亡率は30%～54%と高い結果であった。

N Engl J Med 2021;384:2092-101.

N Engl J Med 2021;384:2202-11.

Clinical Question

①VITTの機序は？

②VITTの特徴は？

③VITTの診断は？

④VITTの治療法は？

診断基準



- ワクチン投与後4 - 42日
- 動静脈に血栓症
- 血小板減少（15万未満）
- Dダイマー上昇（正常上限の4倍以上）
- ELISA-HIT抗体(Anti-PF4 antibodies)陽性

診断基準



- ワクチン投与後4 - 42日
- 動静脈に血栓症
- 血小板減少（15万未満）
- Dダイマー上昇（正常上限の4倍以上）
- ELISA-HIT抗体(Anti-PF4 antibodies)陽性

HIT抗体(Anti-PF4 antibodies)

国内で検査可能

ラテックス凝集法 (LIA) :感度 0.0%

化学発光免疫測定法 (CLIA) :感度 5.9%

国内で保険適応外

ELISA法：ほぼ **全例** で陽性

ELISA-HIT抗体

感度は非常に高いが偽陽性の報告もある。

症状のない患者を対象としてアストラゼネカワクチン接種後の8%,ファイザーワクチン接種後の5.8%で陽性となった報告もある。

Blood 2021 Jul 29; 138(4): 299–303.

本邦のガイドラインでもELISA-HIT抗体は偽陽性が多く、抗体陽性だけで確定診断には至らないことに留意すると記載されている。

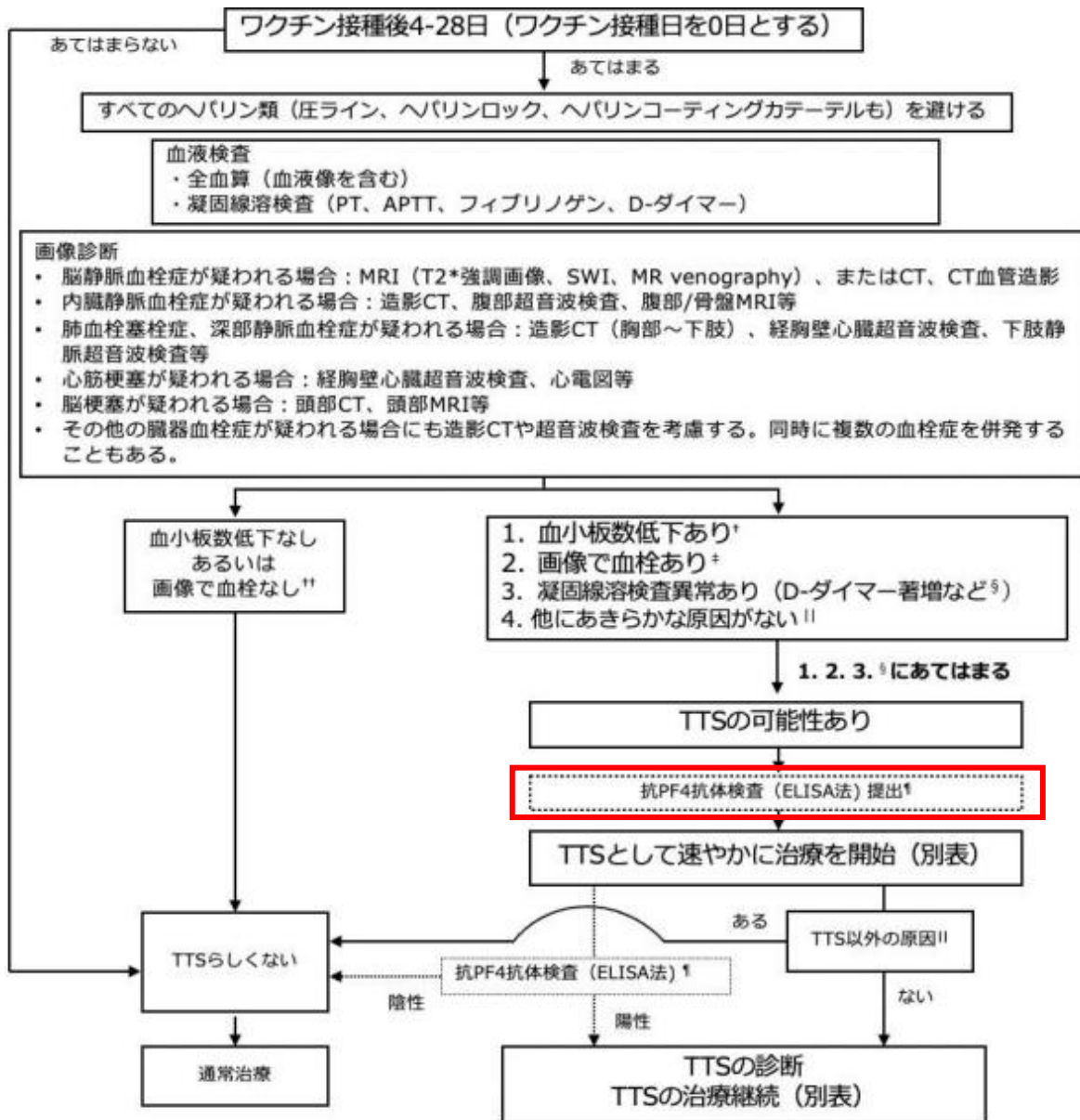
ワクチン起因性血栓性血小板減少症

(Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia)

日本でVITTを
疑った場合は？



本邦ガイドライン(診断)



ELISA-HIT抗体の 検査施設は調整中

- ・ ワクチン接種後
- ・ 新規の血栓症
- ・ 血小板低下
- ・ 凝固異常

全て該当



VITTとして治療開始

本邦ガイドライン(治療)

	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 ¹⁾ (高用量IVIg, 1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ¹⁾			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 ²⁾	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 ³⁾	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	2.5 mg 製剤を考慮		体重に応じて5/7.5 mg 製剤を考慮	
(d) ダナバロイド	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(40 mg/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: 150 mg/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				

ELISA-HIT抗体
以外の項目に該当



治療開始

+

他疾患の除外



他に原因がない場合

VITTと診断

本邦では

ELISA-HIT抗体以外の診断基準を
満たす場合は速やかに治療を開始、
他に明らかかな原因がない場合には
VITTと診断する。

鑑別診断

- ・ヘパリン起因性血小板減少症
- ・発作性夜間ヘモグロビン尿症
- ・抗リン脂質抗体症候群
- ・播種性血管内凝固症候群
- ・免疫性血小板減少症
- ・悪性腫瘍（血液悪性腫瘍含む）
- ・血栓性微小血管障害

（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群など）

Clinical Question

①VITTの機序は？

②VITTの特徴は？

③VITTの診断は？

④VITTの治療法は？

治療

- 免疫グロブリン静注(IVIg)
- 抗凝固(ヘパリンを除く)

米国血液内科学会では

ワクチン投与4-42日 + 血栓の症状

* 速やかに血液検査、画像検査を行う。
VITTが否定されるまでヘパリンは避ける。

血栓症 + 血小板低下もしくはDダイマー上昇

ELISA-HIT抗体を提出

IVIIG + 抗凝固(ヘパリンを除く)

* 血小板正常かつELISA-HIT抗体陰性は通常の血栓として治療を行う。

米国血液内科学会では

ワクチン投与4-42日 + 血栓の症状

*速やかに血液検査、画像検査を行う。
VITTが否定されるまでヘパリンは避ける。

抗体結果を待たずに
治療開始

IVIIG + 抗凝固(ヘパリンを除く)

* 血小板正常かつELISA-HIT抗体陰性は通常の血栓として治療を行う。

免疫グロブリン静注療法

米国では **全例** で投与を推奨している。

American hematology society 2021:VITT

本邦のガイドラインでは血小板が10万未満の症例で推奨される（10万以上の場合は考慮）

	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 ¹⁾ (高用量 IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ¹⁾			出血と血栓症のバランスを考慮し投与を考慮する

免疫グロブリン静注療法

製剤は 完全分子型 を選択

*) 日本では10%製剤は全て完全分子型

1g/kg/日を2日間継続

*) 日本では保険適応外

抗凝固療法（ヘパリンを除く）

内服

- DOAC（Xa 阻害薬）

- アルガトロバン

静注

- フォンダパリヌクス

- ダナパロイド

血漿交換

HITで血漿交換が有効であったとする報告がある。

Blood. 2015; 125: 195-198

VITTで血小板上昇、血栓形成を抑制した報告

N Engl J Med. 2021;385(9):857. Epub 2021 Jul 7.

IVIGに抵抗性の症例でのみ考慮する

日本卒中学会・止血学会

避けるべき治療

- ① **ヘパリン** : 原則禁忌
- ② **ワーファリン** : 急性期は避ける
血小板が正常化するまでは避けること。
- ③ **血小板輸血** : 原則は避ける
重篤な出血、必須の処置時を除いて

治療期間

血小板正常化～3か月

注) 新規血栓が指摘なければ

退院基準

- 血小板が5万以上、かつ2,3日は上昇傾向である。
- 新規/進行性の血栓がない
- 2,3日以内に出血イベントがない
- 適切な外来での経過観察が可能

全て満たせば退院可能

ワクチン起因性血栓性血小板減少症

(Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia)

治療で悩む場合は？



血液内科に相談

カナダ、米国は血液内科へのコンサルトを推奨

Thrombosis Canada:Vaccine-induced prothmbotic immune thrombocytopenia 2021

American hematology society 2021

本邦のガイドラインでも「VITTの診断は血小板減少、凝固異常をきたす他疾患の評価が最も重要になる。

確実な診断のためには止血・凝固の専門家に相談すべきである」と記載されている。

個人的感想

本邦では血液内科が常勤する病院は少ない。

VITTの死亡率は高いこと、本邦ではVITTは除外診断になる事を踏まえると、臨床的に可能性が高い症例、血小板減少・凝固異常が顕著な症例においては血液内科が常勤する病院へ転院させることも検討すべきかもしれない。

Take Home message

- VITTはベクターワクチンの副作用で頻度は稀である。
- 疑った場合はワクチン接種日,血小板値,凝固検査を確認
- VITTの診断においては他疾患の除外が重要である。
- 治療は γ グロブリン療法とヘパリン以外の抗凝固療法
- 判断に迷う場合は血液内科にコンサルトをする。