

(抜粋・要約)

◇背景

SARS-CoV-2のスパイク糖タンパク質をコードした組換えチンパンジーアデノウイルスベクターChAdOx1 nCoV-19ワクチン(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)を接種した後に、血栓症および血小板減少症が報告されている。今回、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質をコードした遺伝子組換えアデノウイルス26(Ad26)ベクターベースのワクチンであるAd26.COVID-19ワクチン(ジョンソン・エンド・ジョンソン社/ヤンセン社)を接種した患者が、自己免疫性ヘパリン誘発性血小板減少症に類似した、重度の血小板減少症と播種性血管内凝固(DIC)^Aを伴う広範な血栓症を呈した症例を報告する。

◇血栓症例1例についての詳細

48歳白人女性(特記すべき病歴なし;体重112 kg, 身長168 cm)が、3日前からの倦怠感と腹痛を訴えて救急科を受診した。他院での初期診断では、軽度貧血および重度血小板減少症(血小板数:13,000/mm³[基準範囲:150,000~400,000/mm³])がみとめられた。末梢血塗抹標本で、破碎赤血球を伴うことのある血小板数の顕著な減少が確認された。さらに、フィブリノゲン値の低下、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、D-ダイマー値の顕著な上昇がみとめられ、DIC様の状態であった。腹部と骨盤のCT撮影により、広範な内臓静脈血栓症がみとめられた。患者は当院に転院した。鼻咽頭スワブ検体のRT-PCR検査でSARS-CoV-2 RNAは検出されなかった。頭痛を新たに訴えたため実施した頭部CTでは、右横静脈洞および直静脈洞において大脳静脈洞血栓症(CVST)がみとめられた。未分画ヘパリンによる治療にもかかわらず血栓症は進行し、脳のMRI(磁気共鳴画像)およびMRV(磁気共鳴静脈造影)で出血性卒中が明らかにみとめられた。再度のCT血管造影で、右肝静脈と脾静脈に新たな血栓がみられた。

◇ワクチン接種時期、PF4/ポリアニオン複合体抗体

さらに調査した結果、発症14日前にAd26.COVID-19ワクチンの接種を受けていたことが判明した。ラテックス凝集法を用いた血小板第4因子(PF4)/ヘパリン複合体に対する抗体のスクリーニング検査は陰性であったが、ELISA法によるPF4/ポリアニオン複合体に対する抗体検査結果は強陽性であった[2.550 OD^B単位(正常値上限, ≤0.399)]。ヘパリンをアルガトロバンに変更し、さらに1 g/kgの免疫グロブリンを2日間静脈内投与した。この治療により、5日間で血小板数が30,000/mm³から145,000/mm³まで増加した。

◇考察

ChAdOx1 nCov-19ワクチンとAd26.COVID-19ワクチンは、mRNAベースのファイザー・ビオンテック社やモデルナ

^A disseminated intravascular coagulation

^B optical density

社のワクチンとは異なり、複製欠損型のアデノウイルスベクターベースのDNAワクチンである。本症例から、ワクチン接種時にまれに発生する免疫性血栓性血小板減少症が、アデノウイルスベクターワクチンと関連している可能性が示唆される。



◆製造販売企業からの回答

[Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVID.2.S Vaccination — Response from the Manufacturer](#)

Sadoff J, Davis K, Douoguih M

【N Engl J Med. 2021 May 20;384(20):1965-1966】

(抜粋・要約)

◇臨床試験およびリアルワールドにおける大脳静脈洞血栓症(CVST)の発生について

ヤンセン社のAd26.COVID.2.Sワクチンの臨床試験プログラムでは、約50,000人のワクチン接種者のうち、血小板減少を伴うCVSTが1例発生している。この症例をレビューするため第III相臨床試験を一旦停止し、外部の専門家と協議した結果、明確な因果関係はみとめられず、データ・安全性モニタリング委員会は試験の再開に同意した。その後、当該のワクチン接種者は、イベント発生時に血小板第4因子(PF4)に対する抗体を有していたことが判明し、所見はMuirらが報告した症例と同様であった。ヤンセン社の市販後ファーマコビジランスプログラムの一環として実施中の安全性サーベイランスでは、ワクチン接種後7～14日目に発生した血小板減少を伴うCVSTが6例報告されている。2021年4月13日に、FDAおよびCDCは、慎重を期して米国内でのAd26.COVID.2.Sワクチン接種の一時停止を推奨し、調査を進め、血小板減少を伴うCVSTの診断、治療、および報告に関する内科医向けガイダンス作成に取り組むこととした。上記6例は、2021年4月14日時点で、世界全体のAd26.COVID.2.S接種者720万人以上の中からの報告であった(報告率は接種100万回につき1例未満)。ただ、症例が過少報告されている可能性もある。

現時点では、これらの事象とAd26.COVID.2.Sワクチンとの因果関係を証明するエビデンスは不十分である。CVSTは非常にまれな疾患であり、現在までのところ、Ad26.COVID.2.Sワクチン接種者について報告された事象は、公表されている背景発生率^c(0.2～1.57/10万人・年)の範囲内である。血小板減少を伴うCVSTの発生率は未だ不明であるが、FDAおよびCDCは、発生率は極めて低いと考えている。

◇アデノウイルスベクターワクチンの共通性・相違点について

ChAdOx1 nCoV-19ワクチン(オックスフォード大学/アストラゼネカ社)とAd26.COVID.2.Sワクチン(ヤンセン社)で使用しているベクターとスパイク(S)タンパク質のインサートはかなり異なっている。Ad26.COVID.2.Sワクチンはヒトのアデノウイルス26(Ad26)ベースのベクターを使用しており、ChAdOx1 nCoV-19ワクチンはチンパンジーのアデノウイルスベースのベクターを使用している。細胞側の受容体としては、Ad26がCD46と結合可能であるのに対し、ChAdOx1 nCoV-19はコクサッキーウイルス・アデノウイルス受容体(CAR)などを利用する。

COVID-19 ワクチン接種者にみられる血栓性血小板減少症を明らかにするには、さらなるエビデンスが必要である。

^c background incidence