

【オランダ Lareb】

COVID-19 ワクチン: 血小板減少症を伴う血栓症(VITT/TTS), 2022年3月付更新情報

Overview of COVID-19 vaccines and VITT/TTS (Thrombosis with thrombocytopenia syndrome), update March 2022

Signal

通知日: 2022/05/02

[https://www.lareb.nl/media/eh2btw2o/signals\\_2022\\_update-overview-tts.pdf](https://www.lareb.nl/media/eh2btw2o/signals_2022_update-overview-tts.pdf)

(抜粋・要約)

◇背景

COVID-19ワクチンが条件付き承認により導入されて以降, AstraZenecaの[‘Vaxzevria’]およびJanssenワクチン(いずれもアデノベクターワクチン)の接種後にまれに発現する重篤な有害事象として, 血小板第4因子(PF4)に対する抗体産生により引き起こされる血小板数減少( $<150/nL$ )を伴う血栓症というまれな症状が特定されている<sup>1-3)</sup>。この症状は, この分野の専門家からは「ワクチン起因性(免疫性)血栓性血小板減少症」(VITT)<sup>A</sup>, 規制機関からは「血小板減少症を伴う血栓症」(TTS)<sup>B</sup>と呼ばれている<sup>4)</sup>。最初のVITT/TTS症例は2021年2月にドイツで論文発表された<sup>5)</sup>。

VITT/TTSについて特異的な検査法が速やかに開発され, 診断・報告ガイドラインや症例定義が数多く発表された。VITT/TTSの症例定義によくみられる特徴は以下の通りである。

- 1) COVID-19アデノベクターワクチン接種後5~30(42)<sup>C</sup>日目に症状が発現,
- 2) 血栓症または重度で持続性の頭痛の所見がある,
- 3) 血小板数 $<150/nL$ ,
- 4) フィブリンD-ダイマー値 $>2,000\sim4,000\ \mu g/L$ , および
- 5) 抗PF4/ヘパリンIgG抗体検査(ELISA法)陽性<sup>6)</sup>。

オランダのガイドラインでは, COVID-19ワクチン接種後28日以内に血小板減少症を呈している患者全員について(血栓症を伴う場合も伴わない場合も), VITTの可能性を検討すべきとし, 確定検査としてELISAと血小板凝集能を測定するHIPA(ヘパリン誘導血小板凝集試験)<sup>D</sup>を推奨している<sup>7)</sup>。

本稿では, オランダでワクチン接種キャンペーンの最初の1年間に報告されたCOVID-19ワクチン接種に伴うVITT/TTSの症例について論じる。2022年1月16日までに, 3,250万回分のワクチンが1,300万人以上<sup>E</sup>に接種された。

◇Larebへの報告

オランダのファーマコビジランスセンターLarebは, 2022年1月26日までに, 血栓症と血小板減少症をともに発現した症例について医療従事者および消費者からの自発報告を計75件受けた。このうち26件は, COVID-19ワクチンによるVITT/TTSが確定されたか, または強く疑われた症例であった(CDCの症例基準およびオランダのガイドラインにもとづく)。

<sup>A</sup> vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia

<sup>B</sup> thrombosis with thrombocytopenia syndrome

<sup>C</sup> 症状は, 通常はワクチン接種から5~30日後に発現するが, 例外として, 限局型の深部静脈血栓症(DVT)や肺塞栓症(PE)の患者の一部では無症状期間が長い(最大42日)場合がある。(文献6より)

<sup>D</sup> heparin-induced platelet aggregation test

<sup>E</sup> いずれかのワクチンの接種を少なくとも1回受けた人数

表1: COVID-19ワクチンによるVITT/TTSが確定されたかまたは強く疑われた報告症例の特徴

	全体	AstraZeneca	Janssen	Pfizer	Moderna
報告件数	26	19 (73.1%)	5 (19.2%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)
－初回接種後	23 (88.5%)	17 (89.5%)	5 (100%)	1 (100%)	0
－2回目接種後	2 (7.7%)	2 (10.5%)	該当なし	0	0
－3回目接種後	1 (3.8%)	0	該当なし	0	1 (100%)
症例定義/基準					
－Tier 1* <sup>1</sup>	15 (57.7%)	11 (57.8%)	2 (40%)	1 (100%)	1 (100%)
－Tier 2* <sup>2</sup>	6 (23.1%)	5 (26.3%)	1 (20%)	0	0
－オランダのガイドライン* <sup>3</sup>	5 (19.2%)	3 (15.8%)	2 (40%)	0	0
性別					
－男性	8 (30.8%)	6 (31.6%)	2 (40%)	0	0
－女性	18 (69.2%)	13 (68.4%)	3 (60%)	1 (100%)	1 (100%)
年齢(平均;範囲)	53.2 (27~83)	54.7 (27~72)	30.6 (27~53)	75	83
診断* <sup>4</sup>					
－CVST* <sup>5</sup>	5 (19.2%)	3 (15.8%)	2 (40%)		
－腹部の静脈血栓症	6 (23.1%)	5 (26.3%)		1 (100%)	
－肺塞栓症	7 (26.9%)	6 (31.6%)			1 (100%)
－四肢の深部静脈血栓症	2 (7.7%)	1 (5.3%)	1 (20%)		
－動脈血栓症	3 (11.5%)	3 (15.8%)			
－大脳動脈性血栓症	3 (11.5%)	3 (15.8%)			
－DIC* <sup>6</sup>	2 (7.7%)	1 (5.3%)	1 (20%)		
－血栓症なし	1 (3.8%)		1 (20%)		
血小板数/nL (nadir値) (平均, 範囲)	55 (9~156)	56 (9~156)	59 (40~62)	不明	20
ワクチン接種から症状発現 までの日数(平均, 範囲)	14.1 (1~41)	13.5 (4~41)	14.4 (1~35)	22	15
転帰					
－回復/軽快	13 (50.0%)	9 (47.4%)	4 (80%)	0	0
－死亡	3 (11.5%)	3 (15.8%)	0	0	0
－未回復/不明	10 (38.5%)	7 (36.8%)	1 (20%)	1 (100%)	1 (100%)

\*1 米CDCのVITT/TTSに関する実践的症例定義。Tier 1＝まれな部位に血栓症が生じ、かつ新規に血小板減少症(<150/nL)が発現した場合(検査は不要)

\*2 米CDCのVITT/TTSに関する実践的症例定義。Tier 2＝血小板減少症、およびTier 1より発生頻度の高い四肢静脈または肺動脈の血栓症が新規に発現し、**加えて**抗PF4抗体ELISAまたはHIPA検査が陽性的場合(COVID-19ワクチン接種後であれば発現時期は問わない)<sup>8)</sup>

\*3 オランダのガイドラインには、VITT/TTSに伴い、血栓症として肺塞栓症、深部静脈血栓症、および動脈血栓症が発現することがあるが、まれに血栓症を発現しないこともあると記載されている<sup>7)</sup>。

\*4 1つの報告に複数の血栓症部位が記載されていることがあり得る。

- \*5 cerebral venous sinus thrombosis (大脳静脈洞血栓症)
- \*6 diffuse intravascular coagulation (播種性血管内凝固)

#### ◇報告割合

接種回数は、AstraZenecaワクチンが1,271,409回(初回接種)、1,202,594回(2回目接種)、Pfizerワクチンが21,851,974回(全接種)、Modernaワクチンが5,858,606回(全接種)、Janssenワクチンが876,500回(全接種)であった<sup>9)</sup>。

AstraZenecaワクチン接種に伴うVITT/TTSの報告割合は、全接種では100万回あたり7.7例、初回接種では100万人あたり13.4例、2回目接種では100万人あたり1.7例であった。Janssenワクチン、Pfizer、およびModernaワクチンの接種に伴うVITT/TTSの報告割合は、それぞれ接種100万回あたり5.7例、0.05例、0.2例であった。

#### ◇検査

22件の報告では、医療施設でのHIT<sup>F</sup>スクリーニング検査など1つ以上の特異的な診断検査、およびPF4/HIT ELISAまたは血小板凝集能を測定するHIPAなどの確定検査が実施されていた。

#### ◇mRNAワクチン接種に伴うVITT/TTSの報告

VITT/TTSは、アデノベクターワクチン(AstraZenecaおよびJanssen)接種後の副作用としてSmPC(製品概要)に記載されている<sup>1,2)</sup>。mRNAワクチンとVITT/TTSとの関連はこれまでみられていない。しかしながら、LarebはmRNAワクチン(PfizerおよびModerna)の接種に伴うVITT/TTSの報告を少数受けている。

#### ◇致死的転帰

計6人の患者が血栓症および血小板減少症を発現した後に死亡した。3件の報告では、AstraZenecaワクチン接種後のVITT/TTSとしての診断が確定していた。患者は女性2人、男性1人で、年齢は63～72歳、肺塞栓症1例、脳梗塞を伴う心塞栓症1例、および大脳動脈性血栓症1例であった。

他の3件の報告(AstraZenecaワクチン2例、Pfizerワクチン1例)では、女性3人(45～69歳)で肺塞栓症が報告されたが、VITT/TTSの基準を満たしていなかった。3人はいずれも、心不全、肥満、血栓形成促進作用を有する医薬品(例えば経口避妊薬、経口コルチコイドの併用)など、血栓塞栓症の他のリスク因子を有していた。これら3件の報告では特にVITT/TTS検査は実施されていない。ただし、1例はHITスクリーニング検査で陰性であった。

#### ◇結論

COVID-19ワクチン接種キャンペーンの最初の1年間に、オランダのファーマコビジランスセンターLarebは、VITT/TTSが確定されたか、または強く疑われる症例26件の報告を受けた。この非常にまれな有害事象は、AstraZenecaおよびJanssenのCOVID-19アデノベクターワクチンの副作用として認められている。オランダにおけるAstraZenecaワクチン接種に伴うVITT/TTSの報告割合は、他国と同程度である。VITT/TTSは、mRNAワクチンにおいてもきわめてまれな有害事象であるのか、また、mRNAワクチン接種後の発現率(アデノベクターワクチンに比べて低く、患者特性も異なる)が実際にはバックグラウンド発生率を表しているのかは、まだ不明である。

<sup>F</sup> heparin-induced thrombocytopenia (ヘパリン起因性血小板減少症)

文献および関連資料(抜粋)

- 1) EMA. EPAR Vaxzevria. Version date 18-01-2022. Via:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
- 2) EMA. EPAR Janssen. Version date 21-12-2022. Via:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/covid-19-vaccine-janssen-epar-medicine-overview_en.pdf)
- 3) Klok, F. A., Pai, M., Huisman, M. V., & Makris, M. (2022). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *The Lancet. Haematology*, 9(1), e73–e80.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00306-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00306-9)
- 4) Favalaro, E., Pasalic, L. & Lippi, G. (2022). Review and evolution of guidelines for diagnosis of COVID-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 60(1), 7-17. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-1039>
- 5) Greinacher, A, Thiele, T, Warkentin, TE, Weisser, K, Kyrle, PA, Eichinger, S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384:2092–101.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2104840>  
※NIHS医薬品安全性情報Vol.19 No.13 (2021/06/24)  
L09「[ChAdOx1 nCoV-19ワクチン接種後の血栓性血小板減少症](#)」
- 6) Greinacher A, Langer F, Makris M, Pai M, Pavord S, Tran H, Warkentin TE. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT): Update on diagnosis and management considering different resources. *J Thromb Haemost*. 2022 Jan;20(1):149-156. doi: 10.1111/jth.15572. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34693641; PMCID: PMC8646430. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jth.15572>
- 7) NIV-NVvH. Diagnostiek en behandeling van patiënten met trombocytopenie met of zonder trombose na COVID-19 vaccinatie. Version date 27-05-2021. Via:  
[https://demedischespecialist.nl/sites/default/files/leidraad\\_trombopenie\\_met-zonder\\_trombose\\_vaccinatie.pdf](https://demedischespecialist.nl/sites/default/files/leidraad_trombopenie_met-zonder_trombose_vaccinatie.pdf)
- 8) See I. Updates on Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS), 16-12-2021. Via:  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-12-16/02-COVID-See-508.pdf>
- 9) Rijksoverheid. COVID-19-vaccinaties. Via:  
<https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties> (data from 9-1-2022; accessed 26-1-2022)