

2022(令和 4)年 10 月 7 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく
製造販売業者からの副反応疑い報告状況について
(パキスゼブリア筋注 基礎疾患等及び症例経過)
(令和 4 年 8 月 8 日から令和 4 年 9 月 4 日報告分まで)

症例 No.	症状名 (PT 名)	基礎疾患 等	症例経過
24128	くも膜下 出血; 出血性梗 塞; 末梢血管 塞栓症; 腎梗塞; 血小板減 少症を伴 う血栓症; 門脈塞栓 症	アルコー ル摂取; タバコ使 用者; 肥満	48 歳男性 基礎疾患はなく本剤接種前の血小板を含む検査値情報なし。 2021 年 9 月 3 日 (Day0) 午後 8 時頃 本剤 1 回目接種。 2021 年 9 月 4 日 (発現日) (Day1) 38 台の発熱、一過性のしゃべりづらさあり。その後改善。 血小板減少を伴う血栓症疑い発現。 2021 年 9 月 10 日 (Day7) 午後 10 時頃 再度発熱、頭痛。頭痛は、左側頭部～後頭部優位に拍動性であり、横になると少し軽快を認めた。 2021 年 9 月 11 日 起床後より左頸部痛、頭痛継続。 2021 年 9 月 13 日 (Day10) 頭痛増悪にて救急要請。血液検査にて血小板：4.4 万、D ダイマー 50.6 : $\mu\text{g/ml}$ (基準値：0~1 $\mu\text{g/ml}$) と上昇あるも、頭部コンピュータ断層撮影 (CT) で有意所見を認めず帰宅となった。 2021 年 9 月 14 日 (Day11)

夜間に頭痛の増悪あり、再度救急要請。来院時、意識レベルは清明で神経学的所見には異常なし。SARS-CoV-2 抗原定量：0.02pg/ml（陰性）。採血にて血小板：3.4万×10E4/μL、Dダイマー：53.8μg/ml。頭部CTにて頭頂部に微小出血を認め、さらに脳血管造影CTにて、左横静脈洞、左S状静脈洞に造影欠損を認め、精査目的および静脈洞血栓症の疑いで入院加療となった。

2021年9月15日（Day12）（発現日）

D-ダイマー値が高値であったため午前0時過ぎよりヘパリンナトリウム（10000単位/day）開始となり、脳神経内科コンサルト、転科となった。

転科時現症：体温：36.7、血圧：104/72 mmHg、脈拍：58回/分、酸素飽和度：97%（室内気）。身長：178cm、体重：80kg。胸腹部の身体所見に異常は認めず、神経学的所見も意識レベル清明、異常所見は認めなかった。

TTS（血小板減少症を伴う血栓症）が疑われ、午前8時過ぎヘパリン中止。

画像検査：頭部MRIにてT2強調画像で、左頭頂部に静脈性出血および、FLAIR画像で脳溝に沿って高信号域を認め、くも膜下出血を疑う所見であった。MRVでは、上矢状静脈洞、左横静脈洞、S状静脈洞に静脈洞血栓を認めた。胸部～下肢造影CTでは、門脈血栓、腎下極の造影不良あり、腎梗塞を疑う所見であった。静脈性出血性梗塞発現。

午前10時、一般感染症検査実施し、B・C型肝炎、HIV、梅毒いずれも陰性。

白血球：7200/μl、赤血球：505 × 10E4/μl。

血小板：3.1万/μL、Dダイマー：62.8μg/mlと増悪傾向であった。

凝固系では、PT比：1.19、APTT：37.9秒（基準値24～36秒）、フィブリノゲン：156 mg/dl（基準値200～400mg/dl）、FDP：199.9μg/ml（基準値0～5μg/ml）、アンチトロンビン：77%（基準値80～130%）、プラスミン-2プラスミンインヒビター複合体：8.8μg/ml（基準値<0.8μg/ml）、トロンビン-アンチトロンビン複合体：48.7 ng/ml（基準値<3.0ng/ml）、可溶性フィブリン・フィブリンモノマー複合体：124μg/ml（基準値<7μg/ml）。生化学検査では、肝機能、腎機能正常。CRP：1.42 mg/dl、血沈1 mm/h。抗核抗体、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグulant、プロテインC、プロテインSは陰性。抗血小板第4因子（PF4）抗体はELISA法では、OD値3.450（cut off<0.400）、機能的測定法（PF4添加マイクロパーティクル法）と陽性であった。

抗血小板第4因子抗体（抗PF4抗体）検査：EIA法：陰性。

治療前保存血清：抗 PF4 抗体を測定 [HIT-IgG (CLIA 法) は陰性]

(本症例) ヘパリンなし：58.9%、ヘパリンあり：71.8%、IV.3 添加：0.9%

(参考 HIT 例) ヘパリンなし：5.0%、ヘパリンあり：43.2%、IV.3 添加：1.2%

機能的測定法の結果をもって、TTS 確定と判断した。

血清・血漿を保存した上で、TTS 手引きに準じ、経静脈的免疫グロブリン製剤静注療法 (IVIg、1g/kg/日 70g、2 日間)、デキサメタゾン (DEX、20mg/日、4 日間) にて加療開始。その他、DIC (播種性血管内凝固症候群) も合併していたためオルガラン (2500 U/day 3 日間)、脳出血に対し新鮮凍結血漿 (FFP、4U 3 日間) にて加療開始。

2021 年 9 月 16 日

頭痛は改善し、頭部 CT にて脳出血の拡大は認めなかった。

2021 年 9 月 17 日

血小板回復傾向。APTT 正常化あり、アルガトロバンの持続投与を 0.7 μg/kg/分開始し、出血合併症もあったため APTT 1.5~2.0 倍で調整した。血小板：6.9 万、D ダイマー：31.6 μg/ml

2021 年 9 月 18 日 (発現日)

SpO₂：93%と低下を認め、酸素投与を開始した。全身造影 CT にて両側肺末梢に造影不良域を認めた。両側下肺末梢塞栓の疑い。軽度溢水 (重篤でない) の疑い。NT-proBNP：1054 pg/ml と軽度上昇、心臓超音波では、壁運動異常はなく、下大静脈 17.9 mm、呼吸性変動の低下を認め、肺血栓塞栓症 (PTE) および、補液に伴う軽度心不全と診断し、アルガトロバンは継続し、ラシックス 10 mg 静脈注射を追加した。

血小板：8.9 万、D ダイマー：18.2 μg/ml

2021 年 9 月 21 日

酸素投与は終了となった。

2021 年 9 月 24 日

脳血管造影検査を行い、静脈灌流は保たれているが、上矢状静脈洞・左横静脈洞には

陰影欠損を認め、左S状静脈洞は描出不良であり、静脈洞血栓の残存の所見であった。

血小板：17.1万、Dダイマー：5.1 μ g/ml

2021年9月27日

アピキサバン 10mg/dayの内服へ変更した。

2021年9月27日～2021年9月28日

高次機能評価を実施、書字に少し障害あるが、入院中のためかよくわからない。

2021年

両側下肺末梢塞栓および軽度溢水（重篤でない）は回復。

2021年10月1日

血小板減少を伴う血栓症疑いの転帰は回復したが軽度高次機能障害がある。

自宅退院し、外来にて継続加療となった。

日時不明

静脈性出血性梗塞、くも膜下出血、全身造影CTにて門脈血栓症、腎梗塞の転帰は不明。

既往歴：特になし。

< 血栓症（血栓塞栓症を含む。）（血小板減少症を伴うものに限る。）血小板減少症を伴う血栓症（TTS）調査票 >

1. 臨床症状/所見

新型コロナワクチン接種後に、新規に発症した症状/所見：頭痛（発現日：2021年9

月 10 日)

2. 検査所見

< 血算 > スメアでの凝集所見 : 未実施

抗血小板第 4 因子抗体 (抗 PF4 抗体) : 検査日 (2021 年 9 月 15 日) : EIA 法 陰性、
ELISA 法 陽性

抗 HIT 抗体 (抗 PF4-ヘパリン複合体抗体) : 未実施

SARS-CoV-2 検査 : 検査日 (2021 年 9 月 14 日) : 陰性

その他の特記すべき検査 : なし

3. 画像検査

超音波検査 : 未実施

CT 検査

実施 : 検査日 (2021 年 9 月 15 日)

造影あり

撮影部位 : 頭部、胸部、腹部、下肢

血栓・塞栓症の所見 : あり

詳細な部位と所見 : 左横静脈洞、S 状静脈洞、門脈に血栓、腎に造影不良域あり

MRI 検査

実施 : 検査日 (2021 年 9 月 15 日)

造影なし

撮影部位 : 頭部

血栓・塞栓症の所見 : あり

詳細な部位と所見 : 上矢状静脈洞、左横静脈洞、S 状静脈洞血栓疑い (s/o)、左頭頂

部くも膜下出血

血管造影検査：未実施

肺換気血流シンチグラフィー：未実施

胸部 X 線検査

実施：検査日（2021 年 9 月 13 日）

血栓・塞栓症の所見：なし

その他の特記すべき検査：未実施

4. 外科的処置/病理学的検査

外科的処置：未実施

病理学的検査：未実施

5. その他

診断病名：脳静脈洞血栓症またはその他の脳静脈血栓症、くも膜下出血、門脈血栓、腎梗塞の疑い

除外した疾患：あり

ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、血栓性微小血管症、播種性血管内凝固症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症

COVID-19 の罹患歴：なし

ヘパリンの投与歴：なし

血栓のリスクとなる因子：あり

肥満（BMI ; 25.2）、喫煙

< 検査値情報 >

日付 : PLT (×10000) ・ D ダイマー

9月13日 : 4.4 ・ 50.6

9月14日 : 3.4 ・ 53.8

9月15日 : 3.1 ・ 62.8

9月16日 : 3.8 ・ 60.0

9月17日 : 6.9 ・ 31.6

9月18日 : 8.9 ・ 18.2

9月19日 : 11.7 ・ 13.0

9月20日 : 14.4 ・ 11.4

9月21日 : 14.2 ・ 9.4

9月22日 : 15.4 ・ 6.3

9月23日 : 17.0 ・ 5.6

9月24日 : 17.1 ・ 5.1

9月25日 : 16.4 ・ 3.9

< Day12 (2021 年 9 月 15 日) 採血結果 >

幼若血小板比率 : 7.5 %

SF : 124 μg/ml

PIC : 8.8 μg/ml

Protein C : 76 %

Protein S : 85 %

HIT-IgG : (-)

< 高次機能検査 >

検査日 : 2021 年 9 月 27 日

所見 : WAIS-IV 全検査 : 101、言語理解 : 106、知覚推理 : 105、ワーキングメモリ
- : 100、処理速度 : 85

検査日 : 2021 年 9 月 28 日

所見 : 日本版リバーミード行動記憶検査 標準プロフィール点 : 19、スクリーニング
点 : 8