

## 令和3年度第10回班会議資料

令和3年12月21日(火)19時30分～ ZoomによるWeb会議

# Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin

3 June 2021

**Table 1. Number of administered doses of COVID-19 vaccines and selected suspected adverse reactions\* by reaction type in EU/EEA, as of 28 April 2021 [15,16]**

Vaccine	ADM (doses)	Adverse events (% of ADM)	Coagulopathy (% of ADM)		DIC (% of ADM)		ITP (% of ADM)		TP (% of ADM)	
			Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths	Total	Deaths
COVID-19 Vaccine Moderna	9691295	17625 (0.181864)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	5 (0.000052)	1 (0.000010)	39 (0.000402)	2 (0.000021)	55 (0.000568)	6 (0.000062)
Comirnaty	96519666	151306 (0.156762)	44 (0.000046)	7 (0.000007)	7 (0.000007)	4 (0.000004)	85 (0.000088)	0 (0)	178 (0.000184)	15 (0.000016)
Vaxzevria	27430533	184833 (0.673822)	79 (0.000288)	2 (0.000007)	33 (0.000120)	11 (0.000040)	167 (0.000609)	6 (0.000022)	605 (0.002206)	45 (0.000164)
COVID-19 Vaccine Jansen	98139	413 (0.420832)	0 (0)	0 (0)	2 (0.002038)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (0.007133)	0 (0)
<b>Total</b>	<b>133739633</b>	<b>354177 (0.264826)</b>	<b>128 (0.000096)</b>	<b>10 (0.000007)</b>	<b>47 (0.000035)</b>	<b>16 (0.000012)</b>	<b>291 (0.000218)</b>	<b>8 (0.000006)</b>	<b>845 (0.000632)</b>	<b>66 (0.000049)</b>

ADM – Administered; DIC-Disseminated Intravascular Coagulation; ITP – Immune Thrombocytopenia; TP – Thrombocytopenia  
 \* The causality between the suspected adverse reactions/adverse events and vaccines has not been assessed.

**Table 2. Waiting period for blood donation following COVID-19 vaccination and deferral period after suspected adverse reaction in EU by country (30 April 2021)**

Country	Waiting period following COVID-19 vaccination	Deferral period after suspected adverse reaction
<a href="#">Austria</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Belgium</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Bulgaria</a>	28 days	-
<a href="#">Croatia</a>	48 hours (Co,Mo,Cv) or 28 days (Va)	7 days
<a href="#">Czechia</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Cyprus</a>	48 hours (Co,Mo,) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Denmark</a>	No waiting period	14 days after fever
<a href="#">Estonia</a>	No waiting period (Co,Mo) or 28 days (Va)	-
<a href="#">Finland</a>	No waiting period	2 days
<a href="#">France</a>	No waiting period	-
<a href="#">Germany</a>	No waiting period	-
<a href="#">Greece</a>	No waiting period	7 days
<a href="#">Hungary</a>	No waiting period	A few days
<a href="#">Ireland</a>	7 days	-
<a href="#">Italy</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Latvia</a>	7days	-
<a href="#">Lithuania</a>	No waiting period	Symptom-free
<a href="#">Luxembourg*</a>	7 days	7 to 14 days after fever
<a href="#">Malta</a>	7 days	7 days
<a href="#">Netherlands</a>	7 days	-
<a href="#">Portugal</a>	48 hours	7 days
<a href="#">Poland</a>	48 hours (Co,Mo) or 14 days (Va,JJ)	7 days
<a href="#">Romania</a>	7 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovakia</a>	14 days (Co,Mo) or 28 days (Va,JJ)	-
<a href="#">Slovenia</a>	24 hours	7 days
<a href="#">Spain</a>	48 hours	7 days or 14 days after fever
<a href="#">Sweden</a>	7 days	14 days

Co – Comirnaty vaccine; Mo – COVID-19 Moderna vaccine; Cv – CuraVax vaccine; Va – Vaxzevria vaccine; JJ – COVID-19 Janssen vaccine, \* personal communication.

# IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

2 October 2021

Dr Françoise Rossi,

Director of Scientific and Regulatory Affairs

First published Jan 2021, Rev. July 2021

## IPFA position on acceptance criteria for Covid-19 vaccinated donors

In anticipation of the regulatory approval for use of a number of Covid-19 vaccines and the commencement of national mass vaccination programmes the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) has published its updated technical guidance – Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update.

The guidance in respect of donor deferral following vaccination recommends:

- A minimum deferral of 4 weeks for investigational vaccines (clinical trials) of any type
- No deferral period for mRNA or protein vaccines
- A minimum of 4 weeks for viral vector-type vaccines when considered “attenuated virus” (as per Directive 2004/33).

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-supply-substances-human-origin-second-update.pdf>

On Dec 12th, 2020, the PEI published its recommendation concerning post vaccination donor deferral in line with the above stating that:

*“On the basis of the current state of knowledge, no donor deferral is required after vaccination with the SARS-CoV-2 vaccines under approval, which contain inactivated viruses or non-infectious virus components such as mRNA. All other default criteria set out in the Hemotherapy Directive remain fully applicable.”* (in German: <https://www.pei.de/EN/medicine-safety/haemovigilance/guidelines/guidelines-node.html;jsessionid=12DF32D0B1D6547F1004A53F0749348D.intranet211> )

On January 19, 2021, FDA published an Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation recommending

- individuals who received a nonreplicating, inactivated, or mRNA-based COVID-19 vaccine can donate blood without a waiting period,
- individuals who received a live-attenuated viral COVID-19 vaccine, refrain from donating blood for a short waiting period (e.g., 14 days) after receipt of the vaccine

On 3 Jun 2021, the ECDC published a report on Suspected adverse reactions to COVID-19 vaccination and the safety of substances of human origin, stating that *“Currently available data and evidence suggest a low probability of whole blood and plasma donation by asymptomatic individuals in the early phase of TTS, posing a very low risk of venepuncture bleeding or post-transfusion thrombocytopenia by passive transfer of anti-platelet antibodies. Therefore, no additional blood and plasma safety measures related to the occurrence of suspected adverse reactions to COVID-19 vaccines are recommended.”*

Whilst IPFA strongly supports the above current recommendations it is also important to recognise the impact on the global blood and plasma supply of the Covid pandemic and accordingly advocates caution in the development of any future regulatory actions, based on the precautionary principle, concerning donor deferral which may further worsen plasma collection and consequently Plasma derived medicinal products supply.



## Change Notification UK National Blood Services No. 11 - 2021

<i>Obligatory:</i>	<p><b>a) Recipients of a COVID-19 vaccine in the UK vaccination programme</b></p> <p><b>Must not donate if:</b></p> <p>i) Less than 14 <del>seven</del> days after the last immunization <del>was given</del> if the vaccine given was nucleic acid (mRNA) vaccine.</p> <p><del>ii) If donor felt unwell after vaccination, must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del></p> <p>ii) Less than 28 days after the last immunization if the vaccine given was virus-vector-based (non-replicating virus) vaccine.</p> <p>See additional information for further information on different types of vaccine.</p> <p>iii) If donor felt unwell due to unexpected complications (other than common side effects) after any vaccination, <del>must not donate for 7 days after resolution of symptoms.</del> refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment.</p> <p>Timings above refer to interval between vaccination and start of G-CSF or general anaesthetic for BM donation.</p> <p><b>b) Recipients of a COVID-19 vaccine outside the UK vaccination program, including participants in clinical trials or donors vaccinated outside the UK</b></p> <p>Refer to Designated Clinical Support Officer for individual risk assessment. See additional information.</p>
<i>Discretionary:</i>	<p>If the transplant cannot be delayed, Donors may be accepted less than 14 <del>7</del> days (nucleic acid vaccines) or 28 days (viral vector vaccines) after the date of the most recent vaccination, if vaccinated as part of the UK vaccination programme, subject to individual risk assessment. See additional information.</p>

<i>Additional Information:</i>	<p><del>Individuals vaccinated with inactivated viruses or vaccines that do not contain live agents (i.e. mRNA and protein subunit vaccines) may be accepted as tissue and cell donors if they feel well after vaccination. After vaccination with attenuated viruses (e.g. virus vector-based other than non-replicating or live attenuated virus vaccines) tissue and cell donors must by default be deferred for four weeks.</del></p> <p>All COVID-19 vaccines currently licensed in the UK are non-live. Normally, no deferral period is applied after immunisation with non-live vaccines. However as the effects of the newly developed coronavirus vaccines on donor health and donation safety are not fully established yet, as a precautionary principle, a 7-day 14 to 28 day post vaccine deferral period, depending on the type of vaccine <del>from the date of vaccination, or deferral of donors who developed symptoms directly related to the vaccine for at least 7 days after the resolution of symptoms.</del> is recommended.</p> <p>Immune thrombocytopenia (ITP) can occur after all types of Covid 19 vaccines. There have been a small number of reports of vaccine induced thrombosis and thrombocytopenia syndrome (VITTS), in people receiving virus vector based (non-replicating) coronavirus vaccine. VITTS patients have severe clinical symptoms whilst ITP may be sub-clinical and go unnoticed on symptoms alone. The incidence is unclear but may be similar to other vaccine induced ITP. Therefore a 14 day deferral period has been recommended after vaccination with mRNA vaccines.</p>
--------------------------------	--

GCSF administration carries a small risk of inflammation associated thrombosis and thrombocytopenia. There is a theoretical concern that GCSF could exacerbate the immune response related to VITTS. Headaches and abdominal pain are side effects of GCSF which are primary symptoms associated with cerebral venous thrombosis and splanchnic vein thrombosis respectively, due to VITTS. As a precautionary measure the post vaccination deferral period for bone marrow and PBSC donors receiving virus-vector-based (non-replicating virus) vaccines has been extended to 28 days, for donor protection. As the reported events are extremely rare, donors may be accepted less than 28 days after vaccination subject to a careful individualised risk assessment.

Consideration of checking a platelet count after vaccination to rule out thrombocytopenia is recommended. This could be included as a part of medical assessment if undertaken 14 days or more after vaccination. If less than 14 days between vaccination and medical assessment, or vaccination was given after medical assessment, additional Full Blood Count should be done before commencing GCSF/ general anaesthetic (frozen cells) and before commencing patient conditioning (for fresh cells).

For donors who have commenced GCSF, the vaccination (first or second dose) must be delayed at least until 72 hours after stem cell collection (both PBSC & Bone Marrow Donation). This is a precautionary advice to avoid vaccination when receiving GCSF and allow for post donation recovery period.

	<p><del>Living tissue and cell donors, within 7 days after non-live vaccine, may be considered subject to individual risk assessment, if the benefit of the transplant outweighs the risks of donation.</del></p> <p>For donors vaccinated as part of a clinical trial or outside of the UK, the type of vaccine used should be established to determine the appropriate deferral period.</p> <p>There may be new types of vaccine that become available, and it may not be known which type of vaccine was used for immunisation. In situations where information about vaccine type is missing or the vaccination is experimental, a four-week deferral period should be applied.</p> <p>The British Society for Immunology has published an infographic to explain to the general public the different types of COVID-19 vaccines, including brand names, available in the UK, in other countries, and in clinical trials. See the following link: <a href="https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19">https://www.immunology.org/coronavirus/connect-coronavirus-public-engagement-resources/types-vaccines-for-covid-19</a></p> <p><del>The ECDC recommends that if HSC donors have been vaccinated with attenuated vaccines in the four weeks before donation, a risk assessment should be carried out and taken into account when deciding on transplantation and, if transplanted, the recipient should be monitored post-transplant.</del></p>
<i>Reason for Change:</i>	<p><del>Remove reference to specific brands of vaccine.</del> To increase the post-vaccination deferral period for nucleic acid (mRNA) vaccines to 14 days and virus-vector-based vaccines (non-replicating) to 28 days for donor protection. Additional Information section has been updated.</p>

### Appendix 3. Table of Immunizations

Please make the following amendment to this table:

Diseases Protected against	Comments and example trade names of adult preparations
COVID-19 (SARS-CoV-2)	Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine, AstraZeneca COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine <del>7 days post immunisation</del> ; see 'Coronavirus vaccination' entry

5 Non-Live

# Health Sciences Authority Singapore

Type of COVID-19 Vaccine	Deferral Period	
1. mRNA vaccine  · Pfizer-BioNTech / Comirnaty COVID-19 vaccine  · Moderna COVID-19 vaccine  2. Inactivated virus vaccine  · Sinovac-Coronavac COVID-19 vaccine	No side effects	1 week after vaccination
	Muscle ache or pain <u>at injection site</u> (localized)	1 week after side effect has resolved
	Any of the following:  Fever or chills  <u>Generalized</u> muscle or joint aches/pains  Rashes  Lymph node swelling	4 weeks  After side effects have resolved
Virus vector based or live attenuated (e.g. those <u>manufactured by Astra Zeneca, Janssen / J&amp;J</u> )  or Unknown type of Covid-19 Vaccine	No side effects	<u>4 weeks after vaccination</u>
	Any of the following:  Fever or chills  <u>Any</u> muscle or joint aches/pains  Rashes  Lymph node swelling	4 weeks after vaccination or 4 weeks from the time the side effects have resolved (which ever is longer)



# 日本におけるCOVID-19ワクチン接種者数の推移

## 1. 医療機関からの副反応疑い報告について

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

販売名：コミナティ筋注

製造販売業者：ファイザー株式会社

販売開始年月：2021年2月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2)

販売名：COVID-19ワクチンモデルナ筋注

製造販売業者：武田薬品工業株式会社

販売開始年月：2021年5月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

○コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン (遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター)

販売名：バキセゼリア筋注

製造販売業者：アストラゼネカ株式会社

販売開始年月：2021年5月

効能・効果：SARS-CoV-2による感染症の予防

### ① 週別報告件数

接種日	コミナティ筋注							COVID-19ワクチンモデルナ筋注							バキセゼリア筋注								
	推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)		推定接種者数 (回分)	副反応疑い報告数		重篤報告数 (内数)		死亡報告数 (内数)			
		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度		報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度	報告数	報告頻度
2/17-3/14	230,542	687	0.30%	126	0.05%	2	0.00%																
3/15-4/11	1,361,975	3,745	0.27%	394	0.03%	8	0.00%																
4/12-5/9	3,068,570	4,452	0.15%	514	0.02%	53	0.00%																
5/10-6/6	12,363,954	7,133	0.06%	1,223	0.01%	279	0.00%	229,639	71	0.03%	8	0.00%	0	0.00%									
6/7-7/4	30,792,152	3,669	0.01%	1,285	0.00%	358	0.00%	1,076,115	504	0.05%	79	0.01%	6	0.00%									
7/5-8/1	34,656,408	2,236	0.01%	734	0.00%	174	0.00%	3,602,307	1,634	0.05%	185	0.01%	14	0.00%									
8/2-8/29	26,176,377	1,354	0.01%	403	0.00%	56	0.00%	13,856,369	945	0.01%	162	0.00%	14	0.00%	6,166	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
8/30-9/26	26,321,054	1,249	0.00%	344	0.00%	34	0.00%	7,536,194	455	0.01%	92	0.00%	5	0.00%	41,615	5	0.01%	2	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
9/27-10/24	20,483,641	743	0.00%	193	0.00%	21	0.00%	4,331,917	258	0.01%	79	0.00%	5	0.00%	16,932	4	0.02%	3	0.02%	0	0.00%	0	0.00%
10/25-10/31	3,433,313	115	0.00%	33	0.00%	4	0.00%	525,569	28	0.01%	12	0.00%	3	0.00%	13,069	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
11/1-11/7	2,293,677	48	0.00%	16	0.00%	1	0.00%	380,999	19	0.00%	4	0.00%	0	0.00%	10,319	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%
11/8-11/14	1,877,839	13	0.00%	3	0.00%	0	0.00%	229,243	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	13,401	1	0.01%	1	0.01%	0	0.00%	0	0.00%
不明	-	78	-	51	-	23	-	-	5	-	2	-	0	-	-	0	-	0	-	0	-	0	-
合計 (2021年11月14日現在)	163,059,502	25,522	0.02%	5,319	0.00%	1,013	0.00%	31,768,352	3,919	0.01%	623	0.00%	47	0.00%	101,502	12	0.01%	7	0.01%	0	0.00%	0	0.00%

## 3. 報告症例一覧 (医療機関からの報告) 報告日 2021年8月3日~2021年11月14日

注：「No」は、全新型コロナワクチンに係る副反応疑い報告 (医療機関からの報告) の通番。

2021年11月14日現在

報告数 (n=12)

No	年齢	性別	接種日	発生日	接種から発生までの日数	ワクチン名	製造販売業者	ロット番号	症状名 (PT名)	因果関係 (報告医評価)	重篤度 (報告医評価)	転帰日	転帰内容
29442	48歳	男性	2021/09/03	2021/09/10 2021/09/10	7	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	TTS (血小板減少症を伴う血栓症) 頭痛 (頭痛)	関連あり	重い	未記入 未記入	不明 不明
29443	47歳	女性	2021/09/12	2021/09/12	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	K004C	麻疹疹 (麻疹疹)	評価不能	重くない	未記入	軽快
29444	51歳	女性	2021/09/24	2021/09/24	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29445	57歳	男性	2021/09/23	2021/09/24 2021/09/24 2021/09/24	1	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	頭痛 (頭痛) 四肢痛 (四肢痛) 運動障害 (運動機能障害)	評価不能	重くない	未記入 未記入 未記入	不明 不明 不明
29446	58歳	男性	2021/10/09	2021/10/09	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快
29447	61歳	男性	2021/10/02	2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02 2021/10/02	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	頭痛 (頭痛) 腹痛 (腹痛) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難) 皮疹・発疹・紅斑 (発疹) 異常感 (異常感)	関連あり	重い	2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03 2021/10/03	回復 回復 回復 回復 回復
29448	48歳	男性	2021/09/03	2021/09 2021/09 2021/09 2021/09	不明	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症 深部静脈血栓症) 肺塞栓症 (肺塞栓症 肺塞栓症) 熱感 (熱感) 末梢腫脹 (末梢腫脹)		重くない	未記入 未記入 未記入 未記入	軽快 軽快 軽快 軽快
29449	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重くない	未記入	不明
29450	43歳	男性	2021/10/26	2021/10/26	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D016A	麻疹疹 (麻疹疹)	関連あり	重くない	未記入	軽快
29451	47歳	男性	2021/10/20	2021/10/20 2021/10/20	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	不明	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応) 呼吸障害・呼吸不全 (呼吸困難)	関連あり	重い	未記入 未記入	軽快 軽快
29452	57歳	男性	2021/11/04	2021/11/04	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	心肺停止 (心停止)	評価不能	重い	未記入	不明
29453	49歳	女性	2021/11/08	2021/11/08	0	バキセゼリア筋注	アストラゼネカ	D017A	アナフィラキシー (アナフィラキシー反応)	関連あり	重い	未記入	軽快

※1 医療機関から重篤度が「重くない」事例として報告があった場合であっても、症状の転帰が死亡の場合は、「重い」事例として扱っている。

7

## アストラゼネカ社製 COVID-19 ワクチン接種者の献血受入に向けた検討について（案）

### 1 検討にあたっての基本的な考え方

新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限期間の検討にあたっては、原則として「献血者の安全性」「血液製剤の安全性」「血液確保への影響」の3点を考慮する必要があると考えるが、これまでの浜口班会議や安全技術調査会においては、対象となるワクチンの特性や国内における使用予定量等に鑑み、「献血者の安全性」や「血液確保への影響」を中心に議論が進められてきた経緯がある。

#### 【今までの議論や検討の経緯（令和3年度第1回安全技術調査会資料1より抜粋）】

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン(mRNA ワクチン)については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

その一方で、今回検討対象となるアストラゼネカ社製ワクチン(ChAdOx1nCoV-19)については、現状の規模やペースで国内における接種が進むのであれば、「血液確保への影響」は軽微であることに加え、接種者における血栓塞栓症の発症リスクや受血者の健康(血液製剤の安全性)に影響する可能性のあるリスク要因も報告されていることから、これらの当該ワクチン特有のリスク要因を軽視することなく、「献血者の安全性」並びに「血液製剤の安全性」を重視し、より慎重に採血制限期間を見積もる必要があると考える。

以上の点を踏まえ、当該ワクチンの接種者については、以下の採血制限期間を提案する。

### 2 日赤提案のまとめ

#### （詳細は令和3年度第9回浜口班会議における日赤提出資料（別添）参照）

血液確保への影響については、前述のとおり、当該ワクチンの国内における接種の規模やペースが現状程度であれば、軽微(0.1%未満)であると考えられる。

献血者の安全性への影響については、「バキスゼブリアの添付文書」、「バキスゼブリア筋注適正使用ガイド」では、当該ワクチン接種後の副反応は接種後28日目までに発症するとされている。



加えて、当該ワクチン接種後のワクチン誘発性免疫性血栓性血小板減少症（Vaccine induced immune thrombocytopenia and thrombosis: VITT）の発症症例に関する英国からの報告 [New England Journal of Medicine (NEJM)] によれば、接種後6週間までに（きわめて稀ではあるが、接種後6週間以降 48 日目までに症状が顕在化する症例もある）、血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状（重度で持続する頭痛、視覚異常、下肢痛、下肢膨張、腹痛、点状出血等）が生じると考えられるが、そのような健康状態で献血会場に来場する可能性は少なく、仮に来場したとしても、問診時の確認により、採血対象者から除外される。

さらに、血液製剤の安全性への影響については、VITT を発症した人が献血し、献血血液（血液製剤）中に抗血小板第4因子（platelet factor 4: PF4）抗体が含まれ、強い活性を有している場合、受血者に対して血小板、単球、血管内皮などの活性化やそれに伴う血小板減少や血栓塞栓症を引き起こす可能性は、理論的に完全には否定できない。

特に、「VITT を起こしているが気づいていない人（無症候患者など）」については、献血協力時に自覚症状がないことから、問診時の確認によって採血対象者から除外することは困難であり、当該献血者の持つ抗 PF4 抗体の血小板活性化能は、献血者において症状が顕在化するに至るほど強くないと推定されるものの、献血者の血中に存在する抗 PF 4 抗体の血小板活性化能が、受血者の健康（血液製剤の安全性）に影響を与える可能性は完全には否定できない。

VITT の病因となる抗 PF4 抗体の血小板活性化能については、当該ワクチン接種後4日目から強くなり、2～3週間でピークを迎え（したがって、ワクチン接種後4日から3週間程度が VITT の好発時期となる）、その後減退し、約 12 週間後には消失すると推定される。VITT の発症は接種後 30 日程度までの報告が多く、その頃までは患者の持つ抗 PF4 抗体の血小板活性化能は、患者に症状が顕在化し得るほどの強さを持続しているものと考えられる。よって、VITT 発症に係る免疫学的機序、無症候者に対する問診の限界及びそれらに基づく受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響等を総合的に勘案し、より献血者ならびに血液製剤の安全性を重視した場合、当該ワクチンの接種者については、接種後6週間程度は採血制限期間を設ける必要があると考える。

なお、抗 PF4 抗体を生成する B-cell は健常時から各人が有しており、ワクチン接種や炎症等により免疫寛容が解除され、ワクチン接種者のある一定頻度（数%）に抗 PF4 抗体が生成されてしまうことから、スクリーニング検査に実効性はないとの指摘がある。

留意項目	具体的な留意事項	判断材料
血液製剤の安全性	血液製剤中の抗 PF 4 抗体が受血者に引き起こす血小板減少や血栓塞栓症	当該ワクチン接種後6週間程度以上経過していない場合、献血者が持つ抗 PF 4 抗体の血小板活性化能が一定の活性を有している可能性は完全には否定できない(た

		だし、現在まで輸血によって移行した抗 PF4 抗体が受血者に血栓塞栓症を誘発したとの報告はなし)
献血者の 安全性	血栓塞栓症	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 多くは接種後 14 日以内に発症 <英国からの報告 (NEJM) > 接種後 5 日～30 日に発症：97% 接種後 31 日～48 日に発症：3%
	ショック、アナフィラキシー	<バキスゼブリア筋注適正使用ガイド> 接種後 0 日～5 日に発症：38 例 不明：4 例
	その他の副反応	<バキスゼブリア筋注の「添付文書」> 接種後 4～28 日に発症 <アストラゼネカ社 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> 接種後 2 日～3 日に発症
血液確保 への影響	当該ワクチンの接種対象者数	現状のままであれば影響は軽微
	当該ワクチンの接種ペース	現状のままであれば影響は軽微

以上の点を考慮した場合、当該ワクチン接種者の採血制限期間については、本ワクチン特有にみられる受血者の健康（血液製剤の安全性）への影響（リスク）の可能性を最優先に考慮し、以下の（1）及び（2）のとおりとしてはどうか。

**（1）原則**

接種後 6 週間（42 日）経過後

（献血血液中の抗 PF4 抗体の血小板活性化能の減退期間に基づく）

**（2）接種後に VITT を発症した又は発症が疑われる場合**

受入不可とする。（永久不適か期間限定不適かは要検討）

**3 その他留意事項**

諸外国の関連基準については、検討の一助にすべきとは考えるが、使用されるワクチンの種類や量はもとより、血液事業を取り巻く環境や制度も各国間で異なるため、一概に比較を行うことはできないものとする。

また、各種ウイルスベクターワクチンのうち、VITT の副反応が指摘されているのはアストラゼネカ社製ワクチンとジョンソン&ジョンソン社製ワクチンのみであることから、ウイルスベクターワクチンとしての共通の採血制限期間を定めるのであれば、そうした製剤毎の特性の違いにも留意する必要があると考える。

令和3年4月27日  
血液事業部会安全技術調査会

## 新型コロナウイルス感染症に係る対応（案）

新型コロナウイルス感染症の流行及び新型コロナウイルスのワクチン接種が開始されたことに鑑み、新型コロナウイルス既感染者及び新型コロナウイルスのワクチン接種者に対する採血制限の考え方について、検討が必要となっている。

なお、ワクチン接種後の採血制限については、血液製剤の安全性向上の観点を中心に議論が進められてきた経緯があり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号により、通知されているところである。

### （1）新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

本年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスのワクチンの接種が開始されることに鑑み、厚生労働科学研究班（「安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究」代表 浜口功 国立感染症研究所血液・安全性研究部長、以下「浜口班」という。）においてとりまとめられた知見を参考に、全ての種類の新型コロナウイルスのワクチンについて、国内外における採血制限及び接種後症状の発生状況等を踏まえ、献血者の安全確保の観点から、調査会として、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとしていた。

今般、本邦におけるワクチン接種が進められていることから、浜口班において改めて知見の整理を行ったところ、以下のとおりであった。

#### ① 浜口班における見解（4月7日、19日）

現在、本邦で接種が行われているコロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン（mRNA ワクチン）については、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられる。浜口班においては、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後1週間以内、少なくとも接種後の発熱等が多く認められている接種後48時間は、採血を見合わせる事が適切であるとの意見が多かった。

- ・ ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）において、2回目接種後の37.5℃以上の発熱（4割）、頭痛（5割）、全身倦怠感（7割）を



認めたとの中間報告がなされていること。

- ・ mRNA ワクチンの接種後の発熱等の多くは、接種後2日までに認められており、接種後1日以降に発現する症例も認められること。
- ・ mRNA ワクチンは、本邦において承認されているいずれのワクチンとも異なる新しい種類のワクチンであること。

一方で、採血制限の期間は、血液製剤の安全性に着目して考えるべきであり、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づく従来からの考え方を踏まえ、他の不活化ワクチンと同様に接種後24時間とすべきとの意見もあった。

## ② 日本赤十字社のワクチン接種者への採血制限に関する基本的な考え方

採血事業者においては、献血者等の保護や血液製剤の安全性向上の観点から、問診等においてワクチン接種後の体調の確認を徹底し、採血当日に発熱等が認められる場合は、献血者の安全を確保するため、採血を行っていない。また、インフルエンザワクチン等の不活化ワクチンについては、血中に病原体が存在する危険性はないと考えられるものの、献血者の体調を考慮し、令和2年8月27日付薬生発0827第7号に基づき、接種後24時間の採血制限を設けている。

なお、新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限期間についても、令和2年8月27日付薬生発0827第7号を基本とし、科学的妥当性に基づき判断すべきと考えている。その結果、下記③のとおり、献血血液の確保に大きな影響が見込まれる場合は、国や関係団体とも連携し、状況に応じた適切な対策を講じることで必要血液量の安定確保に努めることとしている。

## ③ 新型コロナウイルスのワクチン接種後の採血制限による血液確保量への影響

血液製剤の安定供給のために必要な献血血液の確保について、日本赤十字社で推計を行った。新型コロナウイルスのワクチンは、献血可能人口(約700万人)が接種対象となるため、採血制限期間を接種後1週間とした場合、本邦におけるワクチン接種の進捗状況によっては、約3.6~17.1%の献血血液の減少が予想され献血血液の確保に大きな影響が懸念される結果であった。

以上から、血液製剤の安全性、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、安全技術調査会の見解として、ワクチン接種者の採血制限については、以下のとおりと考える。

### 【案1】

#### 新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 48 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

### 【案2】

#### 新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

新型コロナウイルスワクチンの種類	採血制限の期間
メッセンジャーRNA（mRNA）ワクチン	接種後 24 時間※

※全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる（なお、アナフィラキシーについては発現後1年間又は治療中である場合、及び37.5℃以上の発熱がある場合には、採血前に実施する問診において採血の対象からは除外される）。

また、今後、本邦においても接種が開始されると想定される、ウイルスベクターワクチン等のこれまで本邦で使用されてきたものとは異なるタイプのワクチンについては、引き続きさらなる知見の収集を行うとともに、血液製剤の供給状況、本邦におけるワクチンの開発状況等を注視した上で、改めて検討すべきと考える。

### （2）新型コロナウイルス既感染者の採血制限について

新型コロナウイルス既感染者について、令和2年7月22日安全技術調査会に提出された浜口班の見解では、血液製剤の安全性及び既感染者の安全確保の観点から、引き続き、知見の収集を行った上で検討が必要とのことであった。

改めて浜口班において、最新の知見を整理したところ、既感染者の回復後の症

状や血中ウイルスの状況等に関する海外の知見はある程度確認できたが、本邦の知見は未だ限定的であることなどから、以下のような見解であった。

このため、新型コロナウイルス既感染者の採血制限の期間については、さらなる知見を収集した上で改めて検討すべきであると考ええる。

なお、今回の浜口班において、浜口班では一般の献血における新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限について議論を行うことを確認した。(回復者由来の血漿療法及びグロブリン製剤の製造を目的として血漿採取する場合の、新型コロナウイルス既感染者に対する採血制限については、他の研究班において作成している)

#### ○浜口班の見解（4月19日）

- ・ 新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤に感染性があったとの文献報告はない。
- ・ 現段階の報告においては、感染後9カ月間の調査で30%の既感染者が後遺症を有しているとの報告があり、また、感染後4カ月間の調査で51%の既感染者が新型コロナウイルス感染症に罹患する前にはなかった症状を有しているという報告がある。
- ・ これらの報告において、報告されている後遺症については、軽度のものから、呼吸障害等の採血制限が必要であると考えられるものも認められている。
- ・ また、新型コロナウイルス感染症が軽症であった者と重症であった者の後遺症の差異については、現段階で不明であり、無症状又は軽症であった者と中等症又は重症であった者の採血制限を、分けて考えるのがよいという意見もあった。
- ・ 現段階においては、本邦での新型コロナウイルス既感染者の人口に占める割合は、諸外国と比較して小さく、血液の安定供給に影響を及ぼす状況にはない。
- ・ 本邦における感染後長期間にわたる状況についての知見は未だ限定的である一方、本邦でも関連する研究が行われていることから、それらの報告も可能な限り確認すべきと考えられる。



## 参考 1

### ワクチン等の接種状況に応じた採血制限期間の現行の取り扱い

ワクチン等の種類	例	採血制限の期間
不活化ワクチン	インフルエンザ、日本脳炎、コレラ、肺炎球菌、百日咳、A 型肝炎、狂犬病等	接種後 24 時間
弱毒生ワクチン	黄熱、麻疹、ポリオ、おたふくかぜ、風疹、水痘、BCG 等	接種後 4 週間
抗血清	破傷風、蛇毒、ジフテリア等	接種後 3 か月
B 型肝炎ワクチン		接種後 2 週間
咬傷後の狂犬病ワクチン		接種後 1 年

#### 【基本的な考え方】

不活化ワクチン接種の場合は血中に病原体が存在する危険性はないが、献血者の体調を考慮して 24 時間以内は採血しない。生ワクチンの場合は一過性の感染の可能性を考慮して 4 週以内は採血しない。

※「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第 25 条に基づく健康診断並びに生物由来原料基準第 2 の 1 (1) 及び 2 (1) に規定する問診等について」(令和 2 年 8 月 27 日薬生発 0827 第 7 号局長通知)より、第 1 の 1 (2) 血液製剤の安全性の向上の観点から実施する問診「エ ワクチン等の接種状況」を抜粋。

## 参考 2

### 諸外国における新型コロナウイルス既感染症者の採血制限について

#### (4) 諸外国の新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

諸外国においても、新型コロナウイルスに関する献血血液の安全対策を以下の表のように講じています。また、WHO<sup>1)</sup>や欧州疾病予防管理センター (ECDC)<sup>12)</sup>や米国食品医薬品庁 (FDA)<sup>13)</sup>からも輸血用血液の安全対策及び安定供給についてガイダンス等が発出されています。

新型コロナウイルス感染症は新興感染症であり献血血液の安全性を示す情報が不十分だったため、日本赤十字社では輸血用血液製剤の安全性を最大限重視し慎重な対応を行ってきました。今後、審議会等における検討結果やこの1年で得られた知見をもとに、献血制限や献血後情報対応の条件、また、新型コロナウイルス既感染者の献血受け入れ等について見直しを行うこととしています。

#### 新型コロナウイルスパンデミック時における献血血液の安全対策

		WHO	欧州 (ECDC)	米国 (FDA)	日赤	韓国 赤十字	香港 赤十字
献血前の確認	体温測定	○	○	○	○	○	おそらく実施
	新型コロナ関連確認項目 (ポスター等による周知含む)	罹患歴 関連症状 濃厚接触	診断 (罹患歴) 濃厚接触	診断 (罹患歴) 関連症状	検査陽性 医師の診断 関連症状 濃厚接触	診断 関連症状	診断 関連症状
献血延期措置期間	感染と診断され、PCR陰性後	14日	14日	14日 (PCR陽性で症状ない場合は陽性日から14日後)	当面	3カ月	回復後180日
	新型コロナ関連症状消失後	14日	14日	14日	当面	記載なし	回復後180日
	感染者との最終濃厚接触後	14日	14日	14日	28日	記載なし	28日
献血後情報の対応範囲 (血液センターへ連絡する基準)		献血後14日以内に発症	献血14日以内の発症	採血後48時間以内の発症	献血後28日以内に検査陽性、感染診断 (疑い含む)、関連症状発症濃厚接触後の献血が判明	献血後14日以内に発症	献血後28日以内に発症

2021年1月20日現在

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





日本脳卒中学会・日本血栓止血学会  
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

v.3.3 2021年10月31日

2学会合同手引き作成委員会（アイウエオ順）

一般社団法人 日本脳卒中学会

- 板橋 亮 : 岩手医科大学 脳神経内科・老年科（委員長）  
河野浩之 : 杏林大学 脳卒中医学  
坂井信幸 : 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科  
中川一郎 : 奈良県立医科大学 脳神経外科学  
平野照之 : 杏林大学 脳卒中医学

一般社団法人 日本血栓止血学会

- 伊藤隆史 : 熊本大学 生体情報解析学  
射場敏明 : 順天堂大学 救急災害医学  
土井洋平 : 大阪大学 大学院医学系研究科腎臓内科学  
森下英理子 : 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学  
安本篤史 : 北海道大学病院 検査・輸血部

## 目次

はじめに	p.3
1 TTS の診断と治療の手引き サマリー	
1) 診断から治療までのフローチャート	p.4
2) 候補となる治療法	p.5
2 TTS の概要	
1) TTS とは	p.6
2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位	p.6
3 TTS と HIT との関連	p.7
4 TTS の診断	
1) TTS を疑う臨床所見	p.7
2) 検査	p.8
3) 診断手順	p.9
4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント	p.9
5 TTS の治療	
1) 免疫グロブリン静注療法	p.10
2) ヘパリン類	p.10
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	p.10
4) ステロイド	p.11
5) 抗血小板薬	p.11
6) 血小板輸血	p.12
7) 新鮮凍結血漿	p.12
8) 血漿交換	p.12
9) 慢性期の治療	p.12
おわりに	p.13
付1) 血栓症の診断	p.14
付2) 脳静脈血栓症の治療	
1) 血栓溶解療法（局所および全身投与）	p.16
2) 血栓回収療法	p.16
3) 開頭減圧術	p.16
4) 抗痙攣薬	p.17
付3) COVID-19 ワクチンとは	p.17
文献	p.18
利益相反一覧	p.23

## はじめに

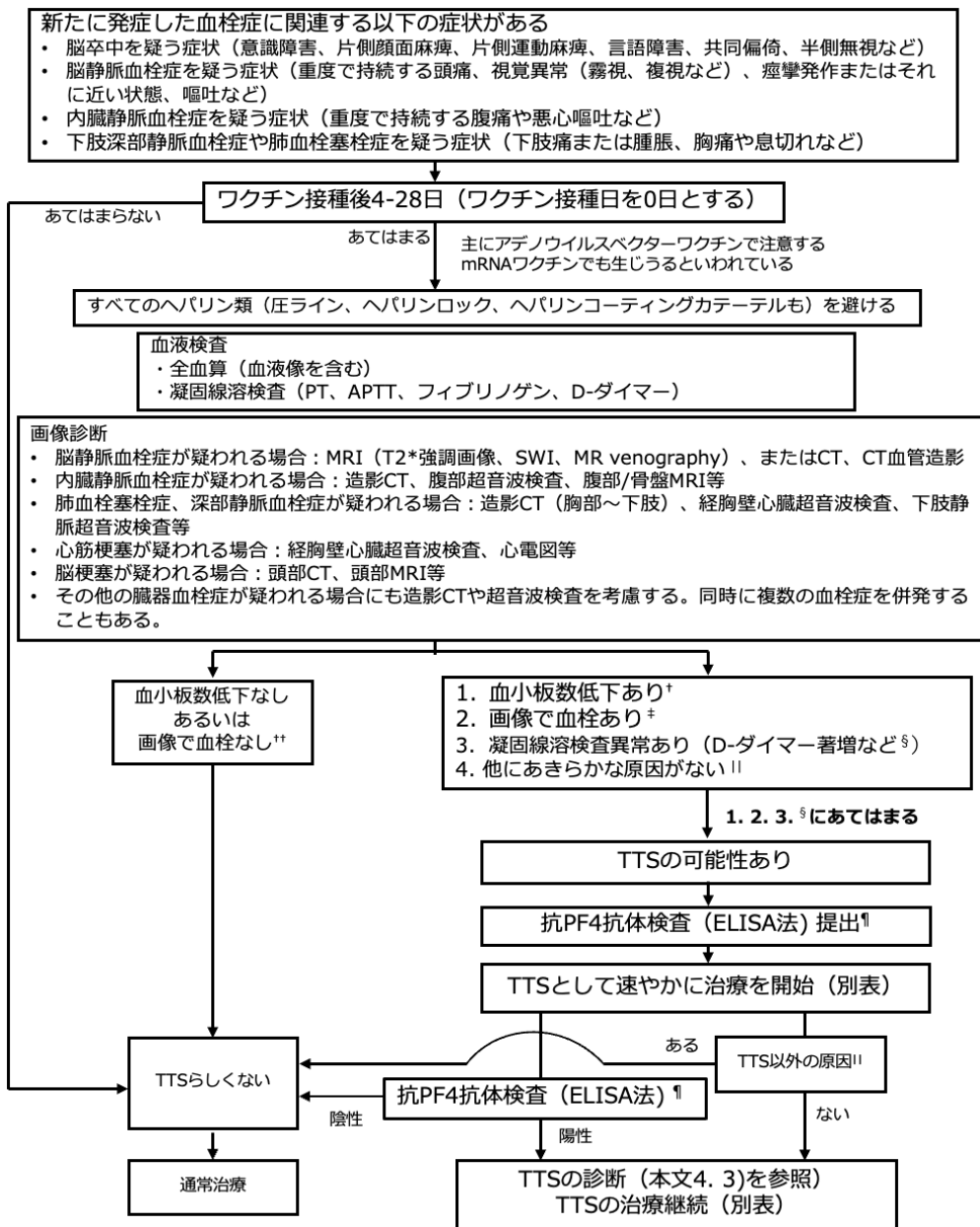
2021年10月現在、日本では新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して mRNA ワクチンである BNT162b2（ファイザー/ビオンテック）と mRNA-1273（モデルナ）、アデノウイルスベクターワクチンである ChAdOx1 nCoV-19（アストラゼネカ）が用いられている。ワクチン接種後に生じる稀な副反応として血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）があり、特にアデノウイルスベクターワクチンで注意が喚起されている。本病態の正確なメカニズムやワクチン種別の差異は明確になっておらず、本手引きは、アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS を念頭に作成している。第2版からの改訂ポイントは、診断確定のための ELISA 法による抗 PF4 抗体測定手順を追記したことである。今後、国内外から新たな知見が加わり本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

## 略語表

ADAMTS13	A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 [von Willebrand 因子切断酵素]
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia
APS	Antiphospholipid Syndrome
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time
AT	Antithrombin
$\alpha$ 2PI	$\alpha$ 2-Plasmin Inhibitor
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay
COVID-19	Corona virus disease 2019
CT	Computed Tomography
CVT	Cerebral Venous/venous sinus Thrombosis
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DOAC	Direct Oral Anticoagulant
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicine Agency
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia
ITP	Immune Thrombocytopenia
IVIg	Intravenous Immunoglobulin
LIA	Latex Immunoassay
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PF4	Platelet Factor 4
PIC	Plasmin- $\alpha$ 2-plasmin Inhibitor Complex
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
PT	Prothrombin Time
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
SF	Soluble Fibrin
SWI	Susceptibility-Weighted Image
TAT	Thrombin-Antithrombin complex
TMA	Thrombotic Microangiopathy
t-PA	tissue Plasminogen Activator
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome

# 1. TTS の診断と治療の手引き サマリー

## 1) 診断から治療までのフローチャート (ver 3.2, 2021 年 10 月 30 日)



・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  $15 \text{ 万} / \mu\text{L}$  未満で、 $3 \text{ 万} / \mu\text{L}$  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、プラスミノゲン、PIC、 $\alpha 2\text{PI}$  などを追加測定することを考慮する。

|| 除外すべき疾患は、血栓性微小血管症 (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) が陽性の場合には TTS の確定診断となる。検査提出先は本文 4. 2) d を参照のこと。

†† 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。



2) 候補となる治療法 (ver 3.2, 2021年10月30日)

	血小板数			
	3万/ $\mu$ L以下	3万~5万/ $\mu$ L	5~10万/ $\mu$ L	10万/ $\mu$ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 <sup>††</sup> (高用量 IVIg, 1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する <sup>††</sup>			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 <sup>§§</sup>	すべてのヘパリン類の使用を <b>避ける</b> のが妥当であろう			
3) ヘパリン以外の抗凝固薬 <sup>   </sup>	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 <b>避ける</b> 血小板数が回復するまで投与は <b>避ける</b>			
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ロン(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 <b>使用は避けた方がよい</b> と考えられる。			
6) 血小板輸血	<b>原則として避ける。</b> 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	<b>避ける</b>		
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				

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。

†† 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 (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。

## 2. TTS の概要

### 1) TTS とは

全世界で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対するワクチン接種が進む中、副反応として血小板減少を伴う血栓症が問題となっている。2021年3月以降、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア®）接種後に、異常な血栓性イベントおよび血小板減少症をきたすことが報道され、4月7日に欧州医薬品庁（EMA）は「非常にまれな副反応」として記載すべき病態と結論づけている。4月9日にはドイツとノルウェー、4月16日には英国からバキスゼブリア®接種後に生じた血栓症のケースシリーズが相次いで報告された[1-3]。ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT）と類似した病態と捉えられ、vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) や vaccine-induced prothrombotic immune thrombo-cytopenia (VIPIT) という名称が用いられた。ここでは血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）を用いるが、本症の医学的に適切な名称については未だ議論があるところである。なお、バキスゼブリア®と同じアデノウイルスベクターワクチンである Ad26.COV2.S（Janssen/Johnson & Johnson, 申請中）でも同様の TTS を生じることが報告されている[4-5]。また、ワクチン接種後の静脈血栓塞栓症や血小板減少は mRNA ワクチンでも生じうる[6]。

海外では、国際血栓止血学会[7]、米国血液学会[8]、ドイツ血栓止血学会[9]、イタリア血栓止血学会[10]等から TTS に関する診断や治療の手引きが公開されており、WHO から暫定ガイドラインが発表された[11]。

TTS の特徴は 1) ワクチン接種後 4-28 日に発症する、2) 血栓症（脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症など通常とは異なる部位に生じる）、3) 血小板減少（中等度～重度）、4) 凝固線溶系マーカー異常（D-ダイマー著増など）、5) 抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）が陽性となる、が挙げられる。TTS の頻度は 1 万人から 10 万人に 1 人以下と極めて低い[12]。EMA はバキスゼブリア®接種を受けた 2,500 万人のうち、86 人に血栓が見つかり、18 人が死亡したと報告している[13]。しかし、これまでに報告された TTS の症例は、出血や著明な脳浮腫を伴う重症脳静脈血栓症が多く、致死率も高い。また、脳静脈血栓症以外の血栓症も報告されている[2,3]。極めて稀な副反応であるが、臨床医は TTS による血栓症（付 1 を参照）を熟知しておく必要がある。

### 2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位

本手引きの作成時点では、海外の報告や提言を参考に、ワクチン接種後の TTS の発症時期を 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日とする）とした[7-10]。なお、ワクチン接種 3 日後に血小板減少を伴う脳静脈血栓症を来した症例が報告されている[14]。今後、報告例が増加すれば基準が変更になる可能性がある。一方、TTS ではないワクチンに関連する典型的な副反応（接種部位の疼痛や圧痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛、嘔吐など）はワクチン接種後 2-3 日以内に生じると言われている[15]。

ワクチン接種後の TTS による血栓症の発症部位として静脈系、動脈系ともに報告がある。これまで特徴的とされてきたことは重症の脳静脈血栓症が多く、通常の脳静脈血栓症に比較して出血（出

血性梗塞や脳出血など)を伴う頻度が高いことである。また、脳静脈血栓症と診断した場合でも、脳以外の複数部位に血栓症を合併している可能性を考慮する必要がある。これまでに、内臓静脈血栓症(門脈系血栓(症))、肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症、脳梗塞(動脈系)、急性冠症候群、右室内血栓、下大静脈内血栓、脊髄周囲の静脈、大動脈内血栓などが報告されている[1-3]。

### 3. TTS とヘパリン起因性血小板減少症(HIT)との関連

ワクチン接種後に発症するTTSはHITと病態が類似する疾患として報告された[9]。HITはヘパリン投与が誘因となり、血小板第4因子/ヘパリン複合体に対する抗体が誘導され、血小板や単球のFcγRIIAへの結合を介して、血小板の活性化やトロンビン過剰産生、血栓塞栓症、消費性血小板減少をきたす疾患である[16]。TTSにおいても、血小板第4因子とワクチンに含まれるfree-DNAなどが複合体を形成し、複合体に対して形成された抗体が血小板の活性化を惹起する可能性が想定されており、メカニズムの解明にむけた研究が続けられている[1,9]。TTSとHITは、ワクチンもしくはヘパリン曝露から血小板減少・血栓症を発症するまでの期間が類似しており(通常発症型HITではヘパリン投与後5-14日で発症)、いずれの疾患も大部分の患者でELISA法での抗血小板第4因子抗体が陽性となり、抗体機能検査で血小板活性化能が確認される[1-3,16]。両疾患で動静脈血栓症が観察されるが、血栓好発部位は異なり、TTSで脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症(門脈系血栓(症))が多いと報告されているが、HITでは下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症が多い。またTTSでは出血合併例がみられることも両者の相違点である。検査所見では、TTSでHITよりも血小板減少やD-ダイマー上昇、フィブリノゲン低下などの凝固異常が顕著にみられる傾向がある[1-3,17]。抗血小板第4因子抗体検出については、本邦でHITの診断に用いられているラテックス凝集法(LIA)または化学発光免疫測定法(CLIA)は、TTSでは偽陰性になることが報告されているので、ELISA法での確認が必要である[3-4]。また抗体機能検査で、典型的なHIT患者由来の検体では生理的濃度のヘパリンを追加することで血小板活性化を認めるが、TTS患者由来の検体ではヘパリン非依存性に血小板活性化を認めることが多い[1-3]。HITの一型として、ヘパリン非依存性に血小板活性化を惹起する抗体の存在が知られており、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT: aHIT)と呼ばれている。aHITは顕著な血小板減少やDICを合併することが報告されており[18]、TTSと類似した臨床像を示すことは興味深く、病態解明にむけた研究が望まれる。

## 4. TTSの診断

### 1) TTSを疑う臨床所見\*

ワクチン接種後4-28日(ワクチン接種日を0日)に、新たに発症した血栓症に関連した以下の症状がある。ヘパリン使用の既往は問わない。

- a. 脳卒中を疑う症状(片側顔面麻痺、片側運動麻痺、言語障害、共同偏倚、半側空間無視など)
- b. 脳静脈血栓症を疑う症状(重度で持続する頭痛、視覚異常、痙攣発作またはそれに近い状態、悪心嘔吐など)
- c. 内臓静脈血栓症を疑う症状(重度で持続する腹痛、悪心嘔吐など)

- d. 深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を疑う症状（下肢痛または腫脹、胸痛や息切れなど）
- e. 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。

\* 臨床所見で TTS を疑った場合、すべてのヘパリン類、ヘパリンコーティングカテーテル（圧ラインやヘパリンロックも）を避ける。

## 2) 検査

a. **画像診断**：症状に合わせた血栓症の診断に必要な画像検査を選択する。

- 脳静脈血栓症が疑われる場合：MRI T2\*強調画像や SWI、MR venography、または CT および CT 血管造影（静脈相を含む）を行う。また、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。
- 内臓静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT、腹部超音波検査、腹部/骨盤 MRI 等
- 肺血栓塞栓症、深部静脈血栓症が疑われる場合：造影 CT（胸部～下肢）、経胸壁心超音波検査、下肢静脈超音波検査等
- 心筋梗塞が疑われる場合：経胸壁心臓超音波検査、心電図等
- 脳梗塞が疑われる場合：頭部 CT、頭部 MRI 等

その他の臓器血栓症が疑われる場合にも造影 CT や超音波検査を用いた検査を実施することを考慮する。同時に複数箇所の血栓症を併発する症例や無症候性の内臓静脈血栓症も報告されており、頭部～下肢までの造影 CT や腹部超音波検査なども必要であれば考慮する [19-20]。

b. **全血算（血液像を含む）**：血小板数の確認は必須である。

各施設の基準値未満（およそ 15 万/ $\mu$ L）で、3 万/ $\mu$ L 以下の著明な血小板減少をきたすことがある [2-3]。TTS では破碎赤血球は特徴的な所見ではないため、血液像での破碎赤血球の有無は診断の一助となる。しかし、一例のみ血栓性微小血管症を併発した TTS の報告があるため、診断には注意を払う必要がある [8, 21]。

c. **凝固線溶検査**：PT、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマーを測定する。

D-ダイマーが著増（基準値上限の 4 倍以上）している場合、TTS の可能性が高い [6]。また、播種性血管内凝固（DIC）を合併し、出血傾向を呈する TTS（PT 延長、フィブリノゲン低下）が報告されている [2-3] ので、必要に応じて凝固活性化マーカー（SF や TAT）、FDP、AT、プラスミノゲン、PIC、 $\alpha$ 2 PI などの追加測定を考慮する。

d. **抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）** [保険未収載]：TTS 症例でほぼ 100%陽性となり、吸光度は 2.0～3.0 以上の高値となることが多い。

ELISA 法による測定は本手引き作成時点では保険収載されていないが、臨床研究として測定可能である。測定を依頼するときは、北海道大学血液内科学教室ホームページ (<https://www.hokudai-hematology.jp/medical/clinical-research/>) を参照し、抗 PF4 抗体測定事務局 (vitt-pf4@huhp.hokudai.ac.jp) まで連絡する。現在、国内で施行可能な抗血小板第 4 因子/ヘパリン複合体抗体（いわゆる HIT 抗体）はラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）である

が、TTS での感度は LIA 0.0% CLIA 5.9%と偽陰性になることが報告されているので測定しないことを推奨する[3-4, 22]。

尚、ELISA 法は HIT では偽陽性率が高いことが知られており、TTS でも偽陽性が確認されていることから[23-24]、例え陽性であってもそれだけでは診断の確定には至らないことに留意する必要がある。ELISA 法で検出された抗血小板第 4 因子抗体により血小板凝集が誘導されるか否かについては機能的測定法で確認する必要がある、前述の抗 PF4 抗体測定 (ELISA 法) の臨床研究では同時に機能的測定法も測定している。

### 3) 診断手順・診断基準

- a. 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[1]。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。
- b. 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[25]。
- c. TTS の診断基準として以下が提唱されている[25]。

- ・ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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



#### 4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント

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  $\beta$ 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 (正球性貧血、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。

#### 5. TTS の治療

TTS は新しい疾患概念であり、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないが、aHIT と類似した病態であることから、aHIT に準じた治療 (免疫グロブリン静注療法ならびに抗凝固療法) が有効である可能性が欧米から報告されている。TTS を疑えば、抗血小板第 4 因子抗体 (ELISA) の結果を待たずに治療を開始することを推奨する。ただし、HIT とは異なり、血小板数やフィブリノゲン値の著しい減少、凝固時間の延長を伴うことが多く、出血 (重篤な出血性梗塞や脳出血など) を高頻度に合併することには注意が必要で、抗凝固療法に際しては出血と血栓症のリスクバランスを考慮する必要がある。本項では、本手引き作成時点において候補となる、TTS に対する治療法について述べる。いずれも適応外使用ではあるが、保険診療上の取り扱いは本手引きに沿って慎重に判断される。なお、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。血小板減少を伴う血栓症は、mRNA ワクチン接種後にも生じうるが、抗血小板第 4 因子抗体 (ELISA) 強陽性の TTS は、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン接種後に多く報告されている。このため、抗血小板第 4 因子抗体の結果が判明する前の治療においては、接種したワクチンの種類に応じ、治療法を選択することが望ましいと考えられる。以下、抗血小板第 4 因子抗体が病態に関与する TTS を想定して、治療法を紹介する。

## 1) 免疫グロブリン静注療法 (1g/kg/日, 2日間)

静注用ヒト免疫グロブリン製剤 (IVIg 製剤) を高用量投与 (体重 1kg あたり 1g を 2日間) することが推奨される。IVIg 製剤は、抗血小板第 4 因子抗体が Fc $\gamma$ RIIA を介して血小板や単球/マクロファージを活性化するのを抑制し、TTS の病態を改善できる可能性が示唆されている。このため、投与する IVIg 製剤は Fc 部分が保持された完全分子型である必要がある (10%製剤であれば、本邦ではすべて完全分子型である; 献血ヴェノグロブリン IH 10%静注、献血ポリグロビン N 10%静注、ピリヴィジェン 10%点滴静注)。TTS に類似する aHIT では高用量 IVIg の有効性が示唆されていて [26-28]、TTS においても高用量 IVIg による経過の好転が報告されている [1-3]。

## 2) ヘパリン類

TTS においてヘパリン類が病態を悪化させるという直接的なエビデンスは報告されていないが、HIT に準じ、現時点では未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの 使用は避ける 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 (腎機能、肝機能、意識レベル、出血リスクなど)、薬剤の特徴 (用量調整のしやすさ、投与経路、モニタリング方法、半減期、費用など)、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 [7, 10] 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** : HIT に対して適応のある抗トロンビン薬である。血小板数が 5 万/ $\mu$ L 以上でベスラインの 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、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる [10]。ただし、TTS では血小板数やフィブリノゲン値に応じて HIT よりも出血性副作用のリスクに注意する必要がある、十分な説明と注意深い用量調整が必要である。また、APTT 試薬には多様性があり、アルガトロバンに対する感受性も異なるため、高感度の試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも高く、感度の低い試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも低くなることに注意が必要である。
- b. **直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC)** : 本邦において非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の適応はないが、比較的軽症で経口摂取可能な TTS 症例に対しては、有望な治療薬候補となり得る。用量をどのように調節するかは不確定である。また、WHO の暫定ガイドラインでは、抗凝固薬の第一選択として、経口活性化凝固第 X 因子阻害薬 (リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) が提案されている [11]。
- c. **フォンダパリヌクス** : 本邦において急性肺血栓塞栓症、急性深部静脈血栓症、術後静脈血栓塞栓症予防に対して適応のある Xa 阻害剤である。海外では HIT に対しての使用実績があり、アルガトロバ

ンに劣らない有効性と安全性が示唆されている[29]。血小板数が5万/ $\mu$ L以上の場合には、体重に応じて5/7.5 mg 製剤の投与を考慮する[10]。血小板数が3-5万/ $\mu$ Lの場合には2.5 mg 製剤の投与を考慮する。半減期が14-17時間と長く、中和剤がないため、出血性副作用に注意する必要がある。

- d. **ダナパロイド**：DICに対して適応のあるXa阻害剤である。海外ではHITに対しての使用実績があり、アルガトロバンよりも重大出血が少ない可能性が示唆されている[29]。ただし、半減期が17-28時間と長く、出血した際に薬効をキャンセルしにくい点には注意する必要がある。
- e. **ワルファリン**：ワルファリンは凝固因子だけでなくプロテインC系抗凝固因子も抑制し、導入時期の血栓リスクを高めることから、HITでは急性期には投与しないことが推奨されている。TTSにおいてもこれに準じて血小板数が回復するまでは投与を避けるべきと考えられる。

#### 4) ステロイド

血小板減少や出血が顕著な場合、デキサメサゾン（40 mg/日，iv，4日間）もしくはプレドニゾロン（1-2 mg/kg/日）の併用を考慮できる。有効性に関するコンセンサスは得られていないが、有害性を上回る可能性が考えられる。ただしワクチンの効果を損ねる可能性は否定できない。ステロイドによって血栓症が増悪する懸念もあるため、投与に当たっては十分な説明とモニタリングが必要である。

#### 5) 抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、シロスタゾールなど）

HITではヘパリン以外の抗凝固薬のみで治療することが提案されており、TTSでもこれに準じて抗血小板薬の使用は避けた方が良いと考えられる。抗血小板薬のみではTTSにおける血小板活性化を抑制しきれないことが想定され、出血のリスクを増大させるおそれがある。動脈系の血栓症を併発している患者で、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて抗血小板薬を投与することの有効性は不明である。また、TTS以外の疾患に対して抗血小板薬を使用している患者で、抗血小板薬を中止または継続してよいかどうかを判断する十分なデータはない。

#### 6) 血小板輸血

原則として血小板輸血を避ける。ただし重篤な出血合併症があったり、侵襲的な処置が必要となった場合は考慮してもよい。

#### 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、新鮮凍結血漿の補充を考慮する。

#### 8) 血漿交換

高用量IVIgに治療抵抗性を示す場合、血漿交換を考慮できる。血漿交換を繰り返すことにより、抗血小板第4因子抗体を低下させ、血小板の活性化を抑えられる可能性が、HITにおいて報告されている[30]。ただし、抗血小板第4因子抗体を完全に除去することは困難であり、出血のリスクも伴うことから、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。なお、体外循環時の抗凝固にもヘパリンは避け、ナファモスタットメシルの使用を推奨する。

## 9) 慢性期の治療

TTS慢性期においては経口抗凝固薬の継続が妥当である。本邦においてDOACは非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外の適応外使用である。従って、TTSで多くみられる脳静脈血栓症においては、血小板が完全に回復した後より、ヘパリン以外の抗凝固薬（アルガトロバン、フォンダパリヌクス、ダナパロイド等）を併用した上でワルファリンを開始し、PT-INR 2.0-3.0を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。併用したヘパリン以外の抗凝固薬はワルファリンが治療域に達してから中止する。一方、血小板減少を伴わない脳静脈血栓症において、ダビガトランとワルファリンを比較した無作為化試験[31]や、DOACの安全性を示唆するメタ解析[32]があり、AHA/ASA Stroke Council Leadershipは、TTSに関連した脳静脈血栓症において、血小板が完全に回復した後より、ワルファリン以外にDOACの使用も提案している[33]。静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症）合併例ではワルファリン以外にDOACの使用も考慮される。これら以外の臓器における静脈血栓症ではPT-INR 2.0-3.0を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。急性期よりDOACを開始し安定した症例では慢性期もDOAC継続が妥当であろうが、前述したように非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症以外は適応外使用ではある。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症における慢性期抗凝固療法は、少なくとも3ヵ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては3ヵ月以上の継続が選択され得る[36]。TTSに関連した脳静脈血栓症における適切な抗凝固療法継続期間は不明であるが、血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲンの正常化と血小板第4因子に対する抗体陰性化を確認し、少なくとも3ヵ月間の継続が提唱されている[37]。また、動脈血栓症合併例においては、血小板数、D-ダイマー、フィブリノゲンの正常化と血小板第4因子に対する抗体陰性化が確認されれば、慢性期に抗凝固療法から抗血小板療法へ移行することが可能かもしれない[35]。

また、バキスゼブリア®後のTTS発症例またはTTSの可能性のある症例では、2回目のバキスゼブリア®投与は避けるべきである[38]。

## おわりに

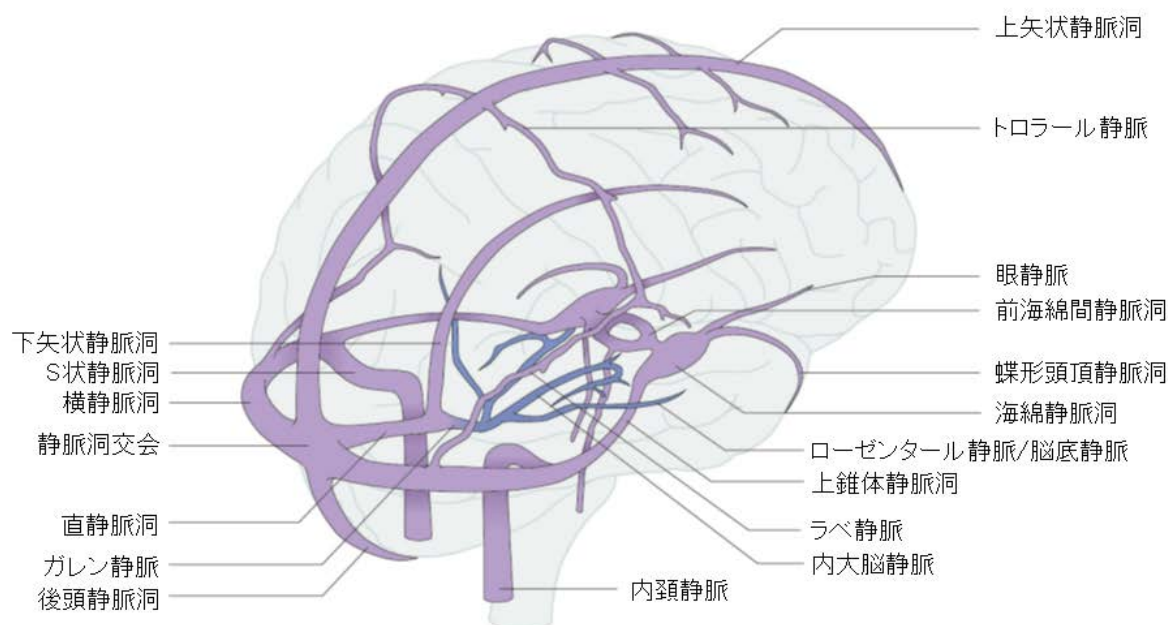
本手引きはCOVID-19ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応（TTS）が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

**謝辞**：本手引きの作成にあたっては、橋本洋一郎先生(熊本市民病院 脳神経内科)から医学専門家としての意見をいただいた。

## 付1) 血栓症の診断

### 脳静脈血栓症の診断

#### 脳静脈洞の解剖



脳静脈系の解剖図: 主な脳静脈及び脳静脈洞を示す。青色の血管は深部静脈を示す。  
Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)を改変

#### 脳静脈血栓症の臨床症状

##### 脳静脈血栓症の臨床症状

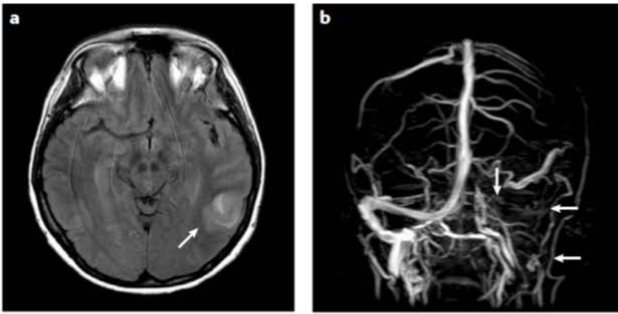
- 頭痛: 70-90%
- 痙攣: 30-40%
- うっ血乳頭: 30-60%
- 局所運動麻痺: 30-50%
- 失語: 15-20%
- 精神状態障害: 15-20%
- 昏睡: 5-15%
- 運動失調: 稀

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変



## 脳静脈血栓症の画像

左側頭葉実質病変

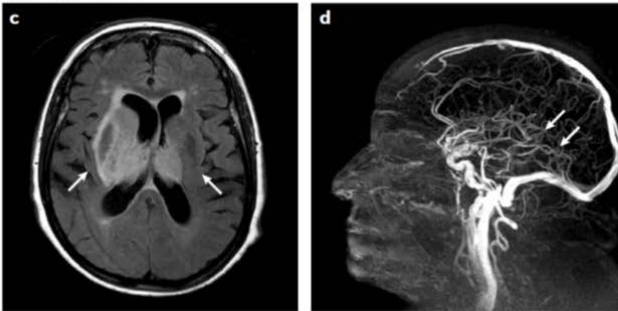


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

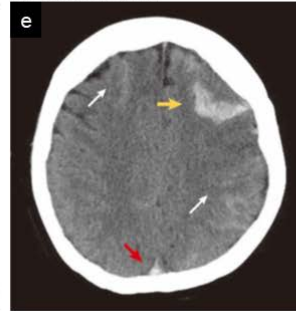
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。  
 b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。  
 c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。  
 d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。  
 e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側こくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

両側視床の浮腫



左前頭葉実質病変



## その他の動静脈血栓症の診断

これまで動脈血栓症は、脳梗塞（前／中大脳動脈）、内頸動脈血栓症、急性冠症候群、大動脈内血栓症、上腸間膜動脈血栓症、腸骨動脈血栓症、大腿動脈血栓症が報告されており、静脈血栓症は、脳静脈血栓症、内頸静脈血栓症、肺血栓塞栓症、右心室内血栓症、下大静脈内血栓症、脊髄周囲の静脈血栓症、内臓静脈血栓症（門脈血栓症、肝静脈血栓症、上腸間膜静脈血栓症、脾静脈血栓症）、上下肢静脈血栓症が報告されている[1-3]。脳静脈血栓症や内臓静脈血栓症（特に門脈血栓症）の報告が多く、同時に複数箇所の血栓症を併発している症例もみられ、症状に合わせた部位の画像検査（造影CT、MRI、超音波検査、シンチグラフィなど）を行うだけでなく、可能であれば造影CTなどで全身検索も検討する。

TTS では全身の動静脈で血栓症を引き起こすため、その診断には各領域のガイドラインに準じていただき、それぞれの専門家に相談していただきたい。代表的なガイドラインを以下に記す。

- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2017年改訂版）

[https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017\\_ito\\_h.pdf](https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf)

- 急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）

<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>

- 門脈血行異常症ガイドライン 2018年改訂版

[http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content\\_id=14](http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=14)

## 付2) 脳静脈血栓症に対する治療

### 1) 血栓溶解療法（局所および全身投与）

頭蓋内出血を伴わず血小板数が10万/ $\mu$ L以上を保っているTTS関連脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、出血リスク等患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。TTSにおける脳静脈血栓症に関するAHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓溶解療法に関する記載はない[33]。また、渉猟した限りにおいてTTS関連脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を行った報告はない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法のエビデンスは十分ではない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対して血栓溶解薬の全身もしくは局所投与の効果を検討した無作為化試験はなく、観察研究およびそのメタ解析では転帰が良好であったとの報告もあるものの、出血合併症増加も示唆されている[36-38]。これらを踏まえ、本邦の脳卒中治療ガイドライン2021では、血小板減少を伴わない通常の脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を「推奨度C（弱い推奨、考慮してもよい/有効性が確立していない）エビデンスレベル中」としている[39]。

### 2) 血栓回収療法

TTS関連脳静脈血栓症に対する血栓回収療法の実施は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。但し、ヘパリン使用を避けることに十分注意する。TTS関連脳静脈血栓症に対して血栓回収を行った症例が1例報告されているが転帰は不良であった[2]。AHA/ASA Stroke Council Leadershipからの報告に血栓回収療法に関する記載はない[33]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法に関して、本邦の脳卒中治療ガイドライン2021では血栓溶解療法と同様に「推奨度C（弱い推奨、考慮してもよい/有効性が確立していない）エビデンスレベル中」としている[39]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法は、観察研究を主体としたメタ解析でその有効性が示唆されたものの[40-41]、無作為化試験で転帰改善効果は示されなかった[42]。最も留意すべき点は、HITの治療時と同様に、ヘパリン使用を避けることである。シリンジでのフラッシュ時や動脈圧ライン内に使用するヘパリン添加生理食塩水等を含め、すべてのヘパリン類は避ける。HIT症例において、生理食塩水に抗凝固薬は添加せず、アルガトロバンを持続投与した状態での血管内治療が報告されている[43-44]。

### 3) 開頭減圧術

脳ヘルニアを呈している大きな実質病変を伴うような重症の脳静脈血栓症においては開頭減圧術によって救命及び予後改善が示されている[45-46]。またシステマティックレビューにおいても重症例において救命のみならず良好な機能予後が得られる可能性が指摘されている[47]。エビデンスレベルは高くないものの倫理的観点からランダム化比較試験（RCT）は困難であり、救命及び機能予後改善効果が見込まれることから2015年のESOガイドラインや本邦の脳卒中治療ガイドライン2021におい

でも強く推奨されている[39, 48]。以上より重症例において開頭減圧術は妥当である。しかしTTSと脳静脈血栓症を合併した場合の十分な科学的根拠はない。

#### 4) 抗痙攣薬

脳静脈血栓症における痙攣誘発因子のうち、急性期発作が遅発性発作の最も重要な要因であり、テント上実質病変は急性期及び遅発性発作の両方に関連することが示されている[49]。脳静脈血栓症における抗痙攣薬の投与による一次予防、二次予防の効果を支持するエビデンスはこれまでに示されていないが、痙攣は急性期死亡と関連するため痙攣を認める症例では抗痙攣薬の投与は妥当である[39, 48, 50-51]。

### 付3) COVID-19 ワクチンとは

現在、国内で使用可能または承認申請中の COVID-19 感染症に対するワクチン

製造企業	商品名	国内承認	開発コード	種類	回数
ファイザー /ビオンテック	コミナティ	済	BNT162b2	mRNA	2回 (3週間あけて)
モデルナ	COVID-19 ワ クチンモデ ルナ筋注	済	mRNA-1273	mRNA	2回 (4週間あけて)
アストラゼネカ	バキスゼブ リア	済	ChAdOx1 nCov-19	組み換えチンパンジー アデノウイルスベクター	2回 (4~12週間あけて)
ヤンセン/ジョンソ ン&ジョンソン	未定	申請中	Ad26. COV2. S	ヒトアデノウイルスベ クター	1回

## 文献

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2124-2130. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
3. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
4. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K: Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:1964-1965. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
5. See I, Su JR, Laie A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers S, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. March 2 to April 21, 2021 *JAMA.* 2021;325:2448-2456. doi:10.1001/jama.2021.7517
6. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, Saatci D, Dixon S, Khunti K, Zaccardi F, Watkinson P, Shankar-Hari M, Doidge J, Harrison DA, Griffin SJ, Sheikh A, Coupland CAC. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 2021; 374: n1931.
7. ISTH Interim Guidance for the diagnosis and treatment on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021) <https://www.isth.org/news/561406/> (2021/10/30 アクセス)
8. Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) (Version 1.6; last updated August 12, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (2021/10/30 アクセス)
9. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie.* 2021;41:184-189. doi: 10.1055/a-1469-7481.
10. Gresele P, Marietta M, Ageno W, Marcucci R, Contino L, Donadini MP, Russo L, Tiscia GL, Palareti G, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Blood Transfus.* 2021;15:284-283. doi: 10.2450/2021.0117-21.

11. World Health Organization. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vectored COVID-19 Vaccinations. 11 August 2021. [https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus\\_vipitguidance.pdf](https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf) (2021/10/30 アクセス)
12. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-2256. doi:10.1056/NEJMe2106315
13. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00932-0> (2021/10/30 アクセス)
14. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) –COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EPITT no:19683 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf) (2021/10/30 アクセス)
15. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])). An overview of Vaxzevria and why it is authorised in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf) (2021/10/30 アクセス)
16. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910.
17. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 132-135. doi: 10.1160/TH04-12-0825.
18. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
19. Sørensen, ALT, Rolland M, Hartmann J, et al.: A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv* 5: 2569-2574, 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004904.
20. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsen SL, et al.: Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost* 19: 1771-1775, 2021. doi: 10.1111/jth.15347.
21. Tiede A, Sachs UJ, Czwalińska A, Werwitzke S, Bikker R, Krauss JK, Donnerstag FG, Weißenborn K, Höglinger GU, Maasoumy B, Wedemeyer H, Ganser A. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021;138:350-353. doi: 10.1182/blood.2021011958.
22. Platton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021;19:2007-2013. doi: 10.1111/jth.15362.
23. Thiele T, Ulm L, Holtfreter S, Schönborn L, Kuhn SO, Scheer C, Warkentin TE, Bröker B, Becker K, Aurich K, Selleng K, Hübner NO, Greinacher A. Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after

- COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood*. 2021;138:299-303. doi: 10.1182/blood.2021012217.
24. Bruyne SD, Degandt, Ghys T, Louagie H. Thrombocytopenia after coronavirus disease 2019 vaccination: remember to put the blame on others too. *Crit Care Med*. 2021 Sep 24. Doi: 10.1097/CCM.0000000000005327
  25. Pavord S, Scully M, Hunt BJ, et al.: Clinical Features of Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis. *N Engl J Med* 2021;385:1680-1689. doi: 10.1056/NEJMoa2109908.
  26. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152: 478-485. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
  27. Warkentin TE, Climens TH, Morin P-A: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1845-1848. doi: 10.1056/NEJMc1801799.
  28. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645.
  29. Kang M, Alahmadi M, Sawh S, Kovacs MJ, Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015; 125:924-929.
  30. Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood*. 2015; 125: 195-198. doi: 10.1182/blood-2014-07-590844.
  31. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC ; for the RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1457-1465.
  32. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, Leow AST, Kong WY, Sia CH, Chew NWS, Tu TM, Chan BPL, Yeo LLL, Sharma VK, TanBYQ. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin k antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 724-731. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7.
  33. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021;52:2478-2482. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
  34. Caprio F, Bernstein RA. Duration of Anticoagulation After Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Neurocrit Care*. 2012; 16: 335-342. doi: 10.1007/s12028-011-9661-1.
  35. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (Updated Guidance on

Management. Version 2.2, 31 August, 2021). <https://b-s-h.org.uk/media/20075/guidance-version-22-20210903.pdf> (2021/10/24 アクセス)

36. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37: 43-50. doi: 10.1159/000356840.
37. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008; 39: 1487-1490. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502658.
38. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1055-1062. doi: 10.1160/TH10-05-0311.
39. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2021 協和企画 東京
40. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015; 46: 1263-1268.
41. Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, Ding D, Buell T, Mastorakos P, Liu KC. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938.
42. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022.
43. Alaraj A, Wallace A, Tesoro E, Ruland S, Amin-Hanjani S, Charbel FT, Aletich V. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Neurointerv Surg.* 2010; 2: 371-378. doi: 10.1136/jnis.2010.002840.
44. Alaraj A, Tobin M, Birk D, Aletich V. Role of argatroban during neurointerventional procedures in patients with heparin induced thrombocytopenia. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6: 630-632. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010712.
45. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, Denier C, Boussier MG. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010; 41: 727-731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909.
46. Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AK, Sivadasan A, Nair S, Joseph M, Thomas M, Prabhu K, Joseph BV, Rajshekhar V, Chacko AG. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 995-1000. doi: 10.1136/jnnp-2012-303356.

47. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatnia M, Stolz E, Viana-Baptista M, Stam J, Bousser MG; Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators: Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011; 42: 2825-2831. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615393.
48. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
49. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure*. 2014; 23: 135-139. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.011.
50. Price M, Günther A, Kwan JSK. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 21;4(4):CD005501. doi: 10.1002/14651858.CD005501.pub4.
51. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.



**利益相反一覧**  
**対象：COVID-19 ワクチン関連企業、2018-2020 年**

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
板橋 亮	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
河野浩之	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
坂井信幸	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
中川一郎	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
平野照之	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
伊藤隆史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
射場敏明	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
土井洋平	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
森下英理子	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
安本篤史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

②株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬 1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上のものを記載

A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上のものを記載 A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 1,000 万円以上、C: 2,000 万円以上

⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑧企業などが提供する寄附講座企業などからの寄附講座に所属している場合に記載

A:あり、B: なし

⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上のものを記載

A:5 万円以上、B: 20 万円以上、C: 50 万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

⑩企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑪株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

⑫企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

作成履歴

No.	作成年月日	対象項目	作成・改訂内容	備考(本文の修正の有無など)
1	令和3年5月10日	初版	脳静脈血栓症を中心に作成	
2	令和3年6月2日	治療	TTS 全般に関する手引きへ改訂。脳静脈血栓症は付記で詳述。	
3	令和3年10月30日	診断	ELISA 法による PF4 抗体測定手順について追加。	