

第 64 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和 3 年度第 13 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会	資料 2
2021(令和 3)年 7 月 21 日	

バキスゼブリア筋注の添付文書の改訂について

令和 3 年 7 月 21 日
医薬安全対策課

1. 品目概要

- [一般名] 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] バキスゼブリア筋注
- [承認取得者] アストラゼネカ株式会社
- [効能又は効果] SARS-CoV-2 による感染症の予防

2. 経緯

- バキスゼブリア筋注（以下、「本剤」という。）は、欧州連合（EU）、英国をはじめとする諸外国において新型コロナウイルス感染症に対する予防接種に用いられており、本邦においても令和 3 年 5 月 21 日に特例承認された。
- 今般、海外において、本剤接種後の副反応疑い事例として、血小板減少、毛細血管漏出症候群（以下、「CLS」という。）及びギラン・バレー症候群（以下、「GBS」という。）の症例が報告されたことを踏まえ、添付文書の改訂が行われたところ。
- 本邦においては、本剤は臨時接種の対象ワクチンとなっておらず、国内での被接種者の情報はないものの、海外の措置状況や副反応疑い症例の報告状況を踏まえ、本邦においても上記 3 事象について添付文書による注意喚起を行うてはどうか。

3. 副反応疑い事例の報告状況について

(1) 国内の報告状況

- 本剤は臨時接種の対象ワクチンとなっておらず、接種実績及び副反応疑い事例の報告はない。

(2) 海外の報告状況

承認取得者から報告された Summary Safety Report (調査単位期間：2021年6月1日～2021年6月28日)の情報を参考にした。本剤は当該期間中にEU、英国、カナダ等で約1億1,600万回、累積で3億9,000万回接種されている。本剤接種後の副反応は報告期間中に59万3,124件、累積で150万6,109件報告されており、承認取得者が設定した検索条件における血小板減少、CLS及びGBSの報告状況は以下のとおりであった。

① 血小板減少について

検索条件¹に該当する症例を検索したところ、2021年6月28日までに2,755例であった。

② CLSについて

検索条件²に該当する症例を検索したところ、2021年6月28日までに59例であった。

③ GBSについて

MedDRA 基本語「ギラン・バレー症候群」に該当する症例を検索したところ、2021年6月28日までに608件であった。

4. 公表文献

(1) 血小板減少について³

本剤と血小板減少に関する文献が1報確認された。

- ① Immune thrombocytopenic purpura after SARS-CoV-2 vaccine (Br. J. Haematol. 2021. doi : 10.1111/bjh.17508)

本剤初回接種後に免疫性血小板減少を発現した28歳男性の症例報告。

¹ 後天性無巨核球性血小板減少症、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、免疫性血小板減少症、非免疫性ヘパリン起因性血小板減少症、血小板生成減少、自然発生型ヘパリン起因性血小板減少症候群、血小板減少症、新生児血小板減少症、血小板減少性紫斑病、巨核球減少、血小板数減少、血小板成熟停止、血小板毒性、巨核球異常、血小板数異常、血小板障害、血小板クリット異常、血小板クリット減少、ヘパリン起因性血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病 (MedDRA PT ver. 24.0)

² 毛細血管漏出症候群、毛細血管透過性増加、全身性浮腫、血中アルブミン異常、血中アルブミン減少、低アルブミン血症、低蛋白血症、ヘマトクリット増加、血液濃縮、血液量減少症、血液量減少性ショック、総蛋白減少、循環血液量低下 (MedDRA PT ver. 24.0)

³ 本剤特例承認(2021年5月21日)から2021年7月6日までにEmbase及びMEDLINEで本剤(AZD 1222、AZD-1222、ChAdOx1 nCoV-19又はVaxzevria)の副作用/感染症、毒性、有効性欠如として収集した文献のうち、タイトルに“Thrombocytopenia”を含み、血栓症を伴わない文献。

(2) CLS について⁴

本剤と CLS に関連する文献はなかった。

(3) GBS について⁵

本剤と GBS に関する文献が 3 報確認された。

- ① Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. (BMJ Case Rep. 2021; 14: e243629. doi: 10.1136/bcr-2021-243629.)
本剤初回接種後に GBS を発現した 62 歳女性の症例報告。
- ② Guillain-Barré syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1 (BMJ Case Rep. 2021; 14: e242956. doi: 10.1136/bcr-2021-242956.)
本剤初回接種後に GBS を発現した 37 歳男性の症例報告。
- ③ Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1-S/nCoV-19 Vaccine (Ann Neurol. 2021. doi: 10.1002/ana.26143. Online ahead of print.)
本剤初回接種後に GBS を発現した 40 歳代～70 歳代の男女 7 例の症例報告。

5. 海外添付文書の記載状況等 (別添 1)

(1) 血小板減少について

EU 及び英国においては、Undesirable effects の項に「Thrombocytopenia」が記載されている。

カナダにおいては、Post-Market Adverse Reactions の項に、「Thrombocytopenia」の記載があり、報告の多くは 18～59 歳であることが記載されている。

(2) CLS について

EU 及び英国においては、Contraindications の項に「CLS の既往歴のある者」が記載されており、Special warnings and precautions for use の項に、本剤接種後に非常にまれに CLS が報告されており、CLS の既往歴が明らかであった症例が数例報告されていること、致死的な転帰をたどった症例が報告されて

⁴ PubMed、Embase 及び InsightMeme databases において、「capillary leak syndrome, capillary permeability increased, generalised oedema, blood albumin abnormal, blood albumin decreased, hypoalbuminaemia, hypoproteinaemia, haematocrit increased, haemoconcentration, hypovolaemia, hypovolaemic shock, protein total decreased, volume blood decreased, AND sars-cov-2 vaccine OR 'covid-19 vaccine' OR AZD1222 OR AZD-1222 OR 'Chadox1 vaccine'」の条件で検索した文献のうち、本剤接種後に CLS を発現したとの報告文献。(検索日：2021 年 4 月 26 日)

⁵ PubMed において、「COVID-19 vaccine AND Guillain Barré syndrome」の条件で検索した文献のうち、本剤接種後に GBS を発現したとの報告文献。(検索日：2021 年 7 月 13 日)

いること、本剤接種後に CLS の急性症状を発現した者については、迅速な診断と治療が必要であることが記載されている。また、Undesirable effects の項に「CLS」が記載されている。

カナダにおいては、CONTRAINDICATIONS の項に、「CLS の既往歴のある者」が記載されており、WARNINGS AND PRECAUTIONS の項に、本剤接種後に非常にまれに CLS が報告されており、数名が CLS の既往歴を有すること、致命的転帰をたどった症例が報告されていること、本剤接種後に CLS の急性症状を発現した者については、迅速な診断と治療が必要であることが記載されている。また、Post-Market Adverse Reactions の項に、本剤接種後に CLS が観察されていることが記載されている。

(3) GBS について

EU においては、Special warnings and precautions for use の項に、本剤接種後に非常にまれに GBS が報告されている旨、正しい診断を行い、適切な支持療法や治療を開始し、他の原因を鑑別するために、医療従事者は、GBS の徴候や症状に注意を払う必要がある旨が記載されている。

英国及びカナダにおいては、関連記載はない。

6. 添付文書の改訂案について

海外の添付文書の記載及び副反応疑い事例の報告状況を踏まえ、本邦においても以下のとおり添付文書を改訂してはどうか。(別添 2)

① 血小板減少について

「その他の副反応」の項に、「血小板減少」を追記する。

② CLS について

「接種不相当者」の項に、「CLS の既往歴のある者」を追記する。

「重要な基本的注意」の項に、CLS に関する注意喚起を追記する。

「その他の注意」の項に、海外において、本剤接種後に CLS が報告されている旨を追記する。

③ GBS について

「重要な基本的注意」の項に、GBS に関する注意喚起を追記する。

7. その他

「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2版」(2021年6月 日本脳卒中学会、日本血栓止血学会) (別添3) を踏まえ、「重要な基本的注意」の項の血小板減少症を伴う血栓症に関する注意喚起を整備する。

別添 1

海外添付文書等における関連記載の記載状況

血小板減少

欧州添付文書 (2021 年 7 月)	英国添付文書 (2021 年 7 月)	カナダ製品モノグラフ (2021 年 6 月)
<p>4.8 Undesirable effects</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Frequency Common : Thrombocytopenia^a</p> <p>^a In clinical trials, transient mild thrombocytopenia was commonly reported (see section 4.4).</p>	<p>4.8 Undesirable effects</p> <p>Blood and lymphatic system disorders</p> <p>Frequency Not known : Thrombocytopenia</p>	<p>8.3 Post-Market Adverse Reactions</p> <p>Blood and lymphatic system disorders:</p> <p>Thrombocytopenia (frequency: very rare).</p> <p>The majority of reported events occurred in individuals aged 18-59 years old.</p>

毛細血管漏出症候群 (CLS)

欧州添付文書 (2021 年 7 月)	英国添付文書 (2021 年 7 月)	カナダ製品モノグラフ (2021 年 6 月)
<p>4.3 Contraindications</p> <p>Individuals who have previously experienced episodes of Capillary Leak Syndrome (See also section 4.4)</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Capillary Leak syndrome</u></p> <p>Very rare cases of capillary leak syndrome (CLS) have been reported in the first days after vaccination with Vaxzevria. A history of CLS</p>	<p>4.3 Contraindications</p> <p>Individuals who have previously experienced episodes of capillary leak syndrome (see also section 4.4).</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Capillary leak syndrome</u></p> <p>Very rare cases of capillary leak syndrome (CLS) have been reported in the first days after vaccination with Vaxzevria. A history of CLS</p>	<p>2 CONTRAINDICATIONS</p> <p>AstraZeneca COVID-19 Vaccine is contraindicated in individuals who have previously experienced episodes of capillary leak syndrome.</p> <p>7 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>Hematologic</p> <p><u>Capillary leak syndrome</u></p> <p>Cases of capillary leak syndrome (CLS)</p>

<p>was apparent in some of the cases. Fatal outcome has been reported.</p> <p>CLS is a rare disorder characterised by acute episodes of oedema mainly affecting the limbs, hypotension, haemoconcentration and hypoalbuminaemia. Patients with an acute episode of CLS following vaccination require prompt recognition and treatment. Intensive supportive therapy is usually warranted.</p> <p>Individuals with a known history of CLS should not be vaccinated with this vaccine. See also section 4.3.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p>Vascular disorders</p> <p>Frequency not known: Capillary leak syndrome</p>	<p>was apparent in some of the cases. Fatal outcome has been reported.</p> <p>CLS is a rare disorder characterised by acute episodes of oedema mainly affecting the limbs, hypotension, haemoconcentration and hypoalbuminaemia. Patients with an acute episode of CLS following vaccination require prompt recognition and treatment. Intensive supportive therapy is usually warranted.</p> <p>Individuals with a known history of CLS should not be vaccinated with this vaccine. See also section 4.3.</p> <p>4.8 Undesirable effects</p> <p>Vascular disorders</p> <p>Frequency not known: Capillary leak syndrome</p>	<p>have been observed very rarely in the first days after vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine. Some of the reported cases had a history of CLS. Some cases had a fatal outcome. CLS is a rare disease characterized by acute episodes of limb edema, hypotension, hemoconcentration and hypoalbuminemia. Patients with an acute episode of CLS following vaccination require prompt medical attention and treatment. Intensive supportive therapy is usually warranted.</p> <p>Individuals with a known history of CLS should not be vaccinated with this vaccine.</p> <p>8.3 Post-Market Adverse Reactions</p> <p>Vascular disorders:</p> <p>In addition, cases of capillary leak syndrome (CLS) have been observed following vaccination with AstraZeneca COVID-19 Vaccine. See WARNINGS AND PRECAUTIONS.</p>
--	--	--

ギラン・バレー症候群 (GBS)

欧州添付文書 (2021 年 7 月)	英国添付文書 (2021 年 7 月)	カナダ製品モノグラフ (2021 年 6 月)
<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Neurological events</u></p> <p>Guillain-Barré syndrome (GBS) has been reported very rarely following vaccination with Vaxzevria. Healthcare professionals should be alert of GBS signs and symptoms to ensure correct diagnosis, in order to initiate adequate supportive care and treatment, and to rule out other causes.</p>	<p>関連記載なし</p>	<p>関連記載なし</p>

別添 2

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 接種不相当者 (新設)</p> <p>8. 重要な基本的注意 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症（一部には出血が伴う）が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後14日以内に発現しており、致命的転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。また、被接種者に対しては、特に本剤接種の4～28日後は重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。</p> <p>(新設)</p>	<p>2. 接種不相当者 <u>毛細血管漏出症候群の既往歴のある者</u></p> <p>8. 重要な基本的注意 本剤接種後に重篤な、血小板減少症を伴う血栓症（一部には出血が伴う）が認められている。この中には、脳静脈洞血栓症や内臓静脈血栓症等の、非常にまれな静脈血栓症や動脈血栓症が含まれている。多くは本剤接種後28日以内に発現しており、致命的転帰の症例も報告されている。血栓塞栓症もしくは血小板減少症のリスク因子を有する者への接種にあたっては、予防接種上のベネフィットと潜在的なリスクを考慮すること。また、被接種者に対しては、特に本剤接種の4～28日後は重度もしくは持続的な頭痛、霧視、錯乱、痙攣発作、息切れ、胸痛、下肢腫脹、下肢痛、持続的な腹痛、あるいは接種部位以外の皮膚の内出血もしくは点状出血等の症状に注意し、これらの症状が認められた場合には直ちに医師の診察を受けるように指導すること。<u>本剤接種後に血小板減少を認めた被接種者に対しては、血栓症の徴候を十分に精査すること。また、本剤接種後に血栓症を発現した被接種者に対しては、血小板数の評価を行うこと。血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療にあたっては、適切なガイドラインを参照すること。</u></p> <p><u>本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれに毛細血管漏出症候群が報告されている。被接種者に対しては、毛細血管漏出症候群が疑われる症状（手足の浮腫、低血圧等）</u></p>

<p>11. 副反応 11.2 その他の副反応 血液：リンパ節症</p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 (新設)</p>	<p><u>が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。</u></p> <p><u>本剤との関連性は確立されていないが、本剤接種後に、非常にまれにギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。</u></p> <p>11. 副反応 11.2 その他の副反応 血液：リンパ節症、<u>血小板減少</u></p> <p>15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 <u>本剤との関連性は確立されていないが、海外において、本剤接種後に非常にまれに、主に手足の浮腫、低血圧、血液濃縮、低アルブミン血症等を呈する毛細血管漏出症候群が報告されている。また、これらの報告の中には、毛細血管漏出症候群の既往歴のある症例、致死的な転帰をたどった症例が含まれていた。</u></p>
---	---

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2版
2021年6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
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2版

2021年6月

v.2.3 2021年6月2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 : 鹿児島大学 システム血栓制御学
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

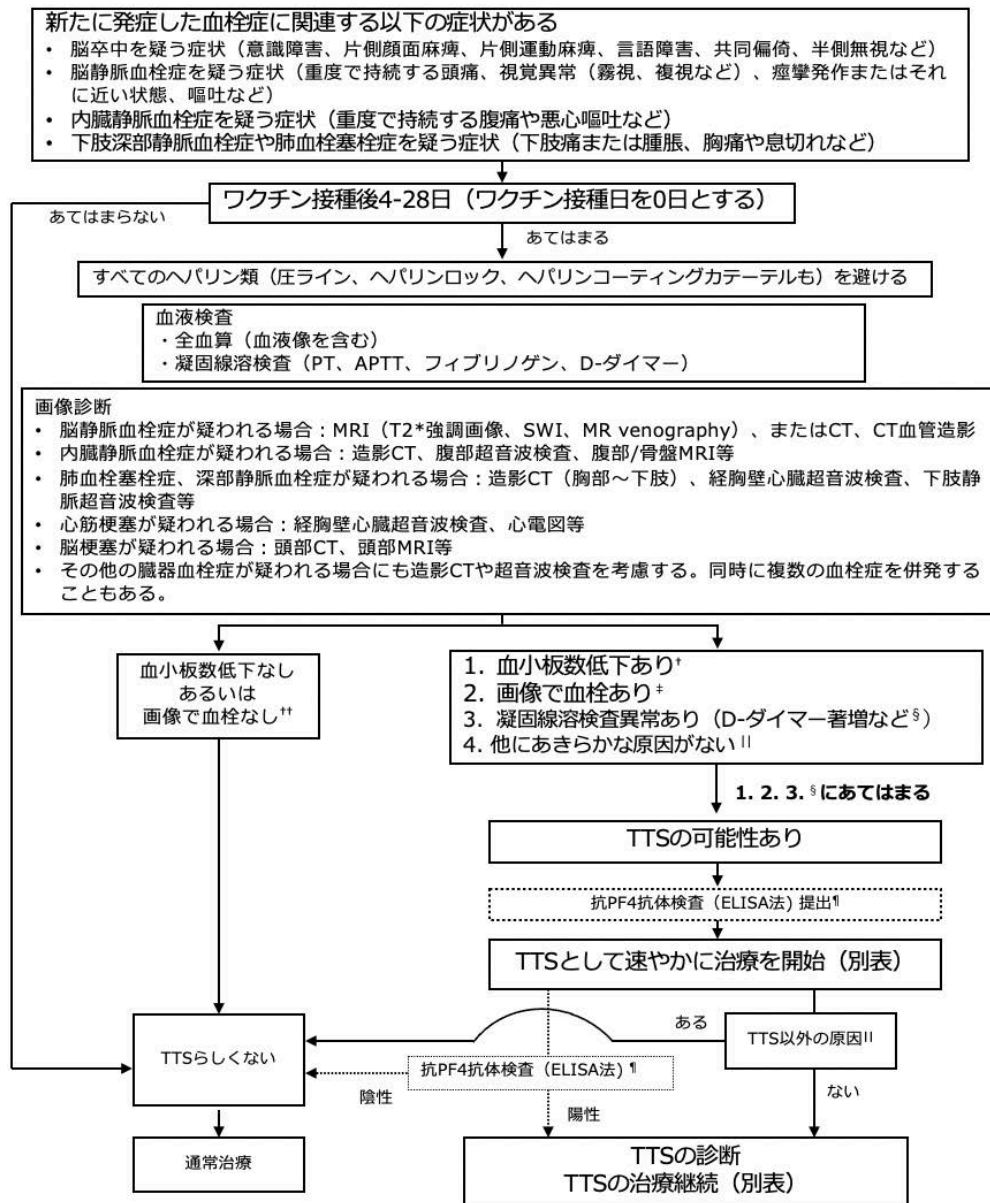
本手引き作成時点で、ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）の診断と治療に関する確立したエビデンスは存在しない。本手引きは、主にアストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS において、海外の症例の報告や病態が類似した疾患の診療を参考に作成した。今後の海外や国内からの報告によって本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

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	米国心臓協会/米国脳卒中協会
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia	自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症
APS	Antiphospholipid Syndrome	抗リン脂質抗体症候群
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT	Antithrombin	アンチトロンビン
α 2PI	α 2-Plasmin Inhibitor	α 2プラスミンインヒビター
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
COVID-19	Corona virus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CVT	Cerebral Venous/ venous sinus Thrombosis	脳静脈血栓症（脳静脈洞血栓症を含む）
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
DOAC	Direct Oral Anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicine Agency	欧州医薬品庁
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
ITP	Immune Thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用免疫グロブリン製剤
LIA	Latex Immunoassay	ラテックス凝集法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PF4	Platelet Factor 4	血小板第4因子
PIC	Plasmin- α 2-plasmin Inhibitor Complex	プラスミン α 2-プラスミンインヒビター複合体
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（新型コロナウイルス）
SF	Soluble Fibrin	可溶性フィブリン
SWI	Susceptibility-Weighted Image	磁化率強調画像
TAT	Thrombin-Antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
t-PA	tissue Plasminogen Activator	組織型プラスミノゲンアクチベータ
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	血小板減少症を伴う血栓症

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 2.0, 2021年6月2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 万/μL 未満で、3 万/μL 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、α2PI 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。ただし、本手引き作成時点では検査の提出先、実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。
- †† 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 2.0, 2021年6月2日)

	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 ^{††} (高用量IVIg、1g/kg/日を2日間、完全分子型)	推奨する ^{††}			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 ^{§§}	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	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 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				

TTSに対して、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。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療もTTSの治療として**保険適用**はない。

†† 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.10)。

§§ 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]。

海外では、国際血栓止血学会[6]、米国血液学会[7]、ドイツ血栓止血学会[8]、イタリア血栓止血学会[9]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 からも暫定ガイドラインが発表された[10]。海外と医療事情が異なる我が国には、これまで本疾患に対する診療の手引きは存在しなかった。

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[11]。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[12]。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[6-9]。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[13]。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[14]。

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[8]。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Fc γ RIIA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[15]。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[1,8]。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[1-3,15]。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[1-3,16]。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[17]、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。

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 $15 \text{ 万}/\mu\text{L}$ ）で、 $3 \text{ 万}/\mu\text{L}$ 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 [7, 18]。

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、 $\alpha 2 \text{ PI}$ 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]：臨床症状（血栓症、血小板減少）に加えて、本検査が陽性の場合、TTS の確定診断となる。

ELISA 法による測定は本手引き作成時点では、保険収載されておらず、国内で測定はできない。

ELISA 法の実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。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, 19]。

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[20]、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が、機能的測定法は高度の精度管理が求められ、実施可能な施設は限られている。

3) 診断手順

- 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。

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 β 2GPI 抗体）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 全般に対する治療法について述べる。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。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療も TTS の治療として保険適用はない。

1) 免疫グロブリン静注療法（1g/kg/日、2日間） [保険適用外]

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 γ 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[21-23]、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[6, 9]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/ μ L 以上でベースラインの 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、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる[9]。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

あり、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 [10]。
- 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 [24]。血小板数が 5 万/ μ 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 [9]。血小板数が 3-5 万/ μ 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 [24]。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 [保険適用外]

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 [25]。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。

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保険適用はない。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 [保険適用外] とワルファリンを比較した無作為化試験 [26] や、DOAC [保険適用外] の安全性を示唆するメタ解析 [27] 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 [保険適用外] の使用も提案している [28]。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に保険適用はない。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 [29]。しかし、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。これら経口抗凝固薬の終了前に血小板数、D-ダイマーの正常化と血小板第4因子に対する抗体陰性化を確認することは参考になる [30]。

動脈血栓症合併例において慢性期に抗血小板薬を継続すべきかどうかは不明である。経口抗凝固薬との併用は出血性合併症リスクを上昇させる事を十分踏まえた上で、必要最低限の用量および投与期間に留めるのが妥当である。

また、TTS 発症例または TTS の可能性がある症例では、2 回目のバキスゼブリア®投与は避けるべきである [30]。

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。

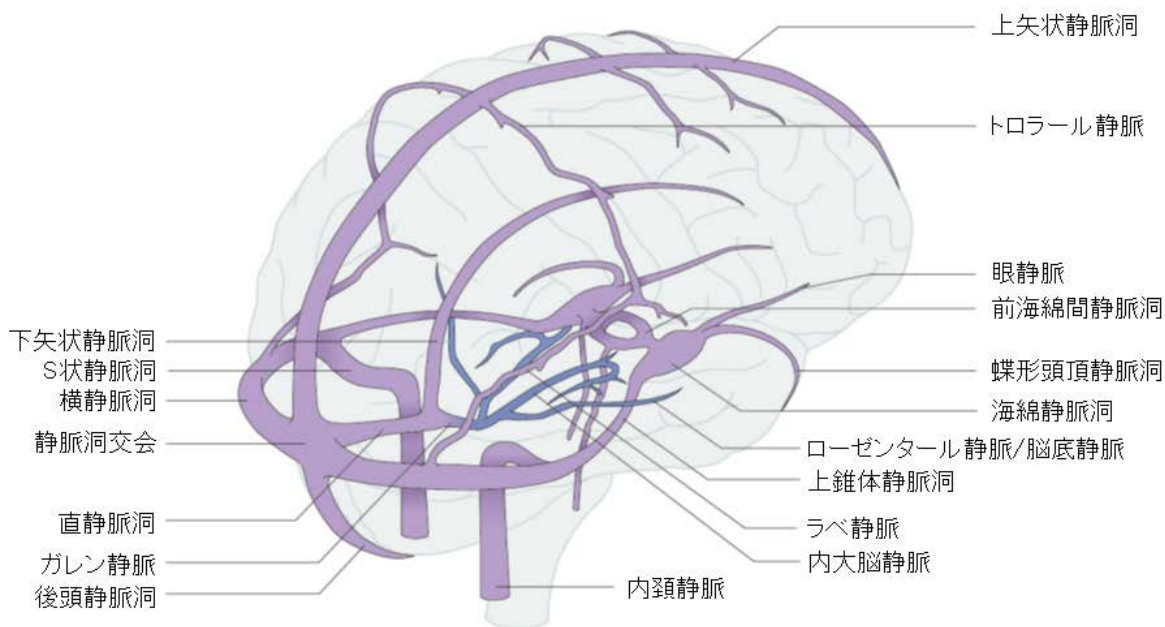
TTS は新しい概念の病態であり、確定診断のための抗体検査 (ELISA 法) の導入、治療の候補薬の保険収載、さらにはワクチンとの因果関係の解明など、多くの課題が残されている。今後、新たな知見が加わる度に、本手引きは改訂していく予定である。読者には最新版を参照されたい。

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

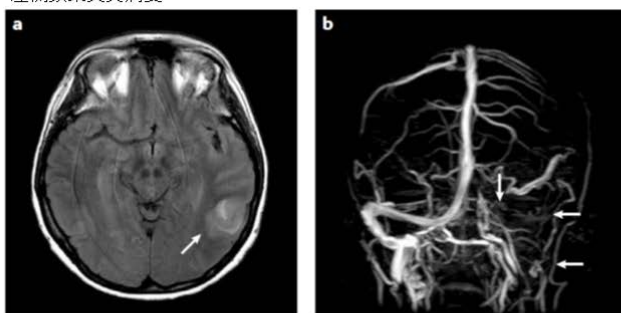
脳静脈血栓症の臨床症状

- 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

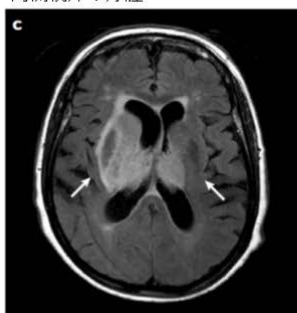


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

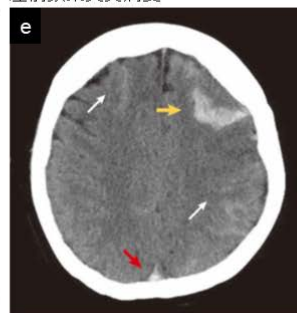
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
 b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
 c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
 d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
 e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側にも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

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

- 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

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) [保険適用外]

頭蓋内出血を伴わず血小板数が 10 万/ μ 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[28]。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[31-33]。これらを踏まえ、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019] では、通常脳静脈血栓症に対してウロキナーゼもしくは t-PA の局所投与を「考慮してもよい (グレード C1)」としている[34]。

2) 血栓回収療法 [保険適用外]

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[28]。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 2015 [追補 2019] では記載がない[34]。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[35-36]、無作為化試験で転帰改善効果は示されなかった[37]。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[38-39]。

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[40-41]。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[42]。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 ガイドラインにおいても強く推奨されている[43]。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[44]。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[43, 45-46]。

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 Apr 9. 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 Apr 9. 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 Apr 16. 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 Apr 14: NEJMc2105869. 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*. Published online April 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517
6. ISTH Interim Guidance for the diagnosis and treatment on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021) <https://www.isth.org/news/561406/> (2021/05/26 アクセス)
7. Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) (Version 1.4; last updated April 29, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (2021/05/26 アクセス)
8. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481.
9. 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 Apr 15. doi: 10.2450/2021.0117-21.
10. World Health Organization. Interim Guidelines: Diagnosis and Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) following Adenovirus Vected COVID-19 Vaccinations. 19 May 2021. https://www.un.org/sites/un2.un.org/files/coronavirus_vipitguidance.pdf (2021/05/26 アクセス)

11. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021 DOI:10.1056/NEJMe2106315
12. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00932-0> (2021/05/26 アクセス)
13. 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 (2021/05/26 アクセス)
14. 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 (2021/05/26 アクセス)
15. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910.
16. 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.
17. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
18. Tiede A, Sachs UJ, Czwalinna 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 Apr 28. doi: 10.1182/blood.2021011958.
19. 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 May 10. doi: 10.1111/jth.15362.
20. 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 May 14; blood.2021012217. doi: 10.1182/blood.2021012217.
21. 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.
22. Warkentin TE, Climans TH, Morin P-A: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1845-1848. doi: 10.1056/NEJMc1801799.
23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021 Apr 29. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.
29. 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.
30. 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 1.7, 20 April, 2021). <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf> (2021/05/26 アクセス)
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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 2015 [追補 2019 対応] 協和企画 東京
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatinia M, Stolz E, Viana-Baptista M, Stam J, Boussier 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.
43. Ferro JM, Boussier 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.
44. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatinia 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.
45. 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.

46. Ferro JM, Canhã 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