

出血性疾患に対する COVID-19 ワクチン接種

備後真登*

COVID-19 vaccination for people with bleeding disorders

Masato BINGO

Key words: COVID-19, vaccination, intramuscular injection, bleeding disorders

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) がパンデミックとなって約 2 年が経過しようとしているが、本稿執筆時点 (2021 年 10 月末) の日本では新規感染者数は減少傾向である。感染状況が落ち着きつつあることに最も寄与しているのはワクチン接種の普及と考えられ、禁忌がなければワクチン接種は推奨される。基礎疾患に出血性疾患を持つ患者においても同様に推奨されるが、ワクチンの筋肉内接種は皮下接種と比べて出血リスクが高く、接種に際して注意点や何らかの対応が必要となる。

2. 出血性疾患におけるワクチンの投与経路

出血性疾患における一般的なワクチンの投与経路について、ワクチンの効果が期待できるのであれば、出血合併症を減らすために筋肉内接種よりも皮下接種が選択される。英国では出血性疾患に対するワクチン接種の標準的な対応として皮下接種が行われており¹⁾、イタリアでは多くの専門家が「血友病患者におけるワクチン接種は皮下接種が望ましい」と考えているようである²⁾。

日本では、1970 年代に解熱薬や抗菌薬の筋肉内注射による大腿四頭筋拘縮症の症例報告があったため、ワクチンは一部を除いて原則皮下接種となって

おり、出血性疾患に対するワクチン接種時の出血合併症はこれまで大きな問題になっていなかった。しかし近年では、ヒトパピローマウイルスワクチン、成人に対する肺炎球菌結合型ワクチン、乾燥組み換え帯状疱疹ワクチンなど、投与経路が筋肉内接種のみのワクチンも登場している。このような流れの中で、日本でも大規模な COVID-19 ワクチン接種が始まったが、COVID-19 ワクチンは皮下接種での有効性が確認されておらず、筋肉内接種が唯一の投与経路となる。

3. 出血性疾患に対する COVID-19 ワクチン接種

「出血性疾患」には、①血小板疾患、②凝固系疾患、③その他の疾患が含まれる。出血性疾患全般に対する COVID-19 ワクチン接種において、海外からは 4 団体合同のガイダンスが発出されており³⁾、日本からは日本血栓止血学会・日本血液学会から注意点に関する文書が発出されている⁴⁾。前者のガイダンスを一部抜粋し、著者が和訳したものを表 1 に示す。重要な点は、「予防的な止血治療を検討する」、「可能な限り細い針 (25~27 ゲージ) を使用する」、「接種部位を 10 分以上、十分に圧迫 (可能なら冷却も) し、その後も自己観察・触診を行う」ということである。以下で、各疾患の個別的な対応について述べる。

1) 血小板疾患

出血症状をきたす血小板疾患としては、免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia: ITP) や再生不良性貧血、骨髓異形成症候群などの血小板数が減少する疾患と、Bernard-Soulier 症候群や血小板無力

*責任者連絡先:
東京医科大学臨床検査医学分野
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1
Tel: 03-3342-6111, Fax: 03-3340-5448
E-mail: bingo@tokyo-med.ac.jp

表1 WFH, EAHAD, EHC, NHF からの出血性疾患に対する COVID-19 ワクチンのガイダンス (筆者和訳)

1. 出血性疾患を持つ患者は COVID-19 に罹るリスクがより高かったり、重症化しやすかったりということはないため、ワクチン接種の優先的な集団としてみなされない。
2. ワクチンは筋肉注射で行われ、もし可能であればできるだけ細い針 (25~27 ゲージ) が使用されるべきである。腫れや出血を減らすために、接種部位は少なくとも 10 分は圧迫すべきである。さらに、遅発性の血腫がないことを確認するために、数分後と 2~4 時間後の接種部位の自己観察・触診が勧められる。腕の不快感は接種後 1~2 日間はあるが、悪化や腫れを伴わない限りは警戒すべき状況ではない。血腫、アレルギー反応など、どんな副反応も血友病治療センターへ報告されるべきである。
3. もしアレルギー反応 (発熱、熱感、発赤、かゆみを伴う皮疹、息切れ、顔や舌の腫脹) を経験した場合は、命に関わる可能性があるため、ただちにかかりつけ医に連絡するか最寄りの救急外来を受診すべきである。PEG を含む半減期延長型製剤に対してアレルギー反応を起こしたことがある患者は、いくつかのワクチンは添加物として PEG を含むため、ワクチンの選択についてかかりつけ医と話し合うべきである。
4. 出血性疾患を持つ多くの患者では、ワクチン接種前の予防的な止血治療をすぐに利用できないかもしれない。これらの場合には、もし可能であれば他の凝固因子製剤を利用できるように努力する。もしくは、可能な限り細い針で、10 分以上接種部位の圧迫を保つようにするという上記の指示に従う。
5. 重症または中等症の血友病患者では、第 VIII 因子または第 IX 因子製剤投与後に接種は行われるべきである。ベースの第 VIII 因子または第 IX 因子活性レベルが 10% 以上の患者では、予防的な止血処置は必要ない。
6. エミシズマブ治療患者 (インヒビターの有無に関わらず) は、予防的な止血処置や第 VIII 因子製剤の投与なく、いつでも筋肉内注射でワクチン接種を受けることができる。
7. VWD type1 or 2 の患者ではベースの VWF 活性によるが、かかりつけの血友病治療センターと相談して止血薬剤 (使用できるなら DDAVP やトラネキサム酸など) を使用するべきである。VWD type3 の患者では、VWF 含有製剤の注射を受けるべきである。
8. 全ての稀な出血性疾患の患者 (血小板減少症、血小板機能異常症を含む) は、ワクチン接種を受けるべきである。抗凝固療法中の患者では、PT-INR を知るためにワクチン接種前の 72 時間以内にプロトロンビン時間の検査を受けるべきである。もし結果が安定していて治療域にあれば、筋肉内注射でワクチン接種を受けることができる。
9. 血友病の合併症や他の出血性疾患、またはそれらの治療に関するワクチン接種の特別な禁忌事項はない。免疫寛容療法、C 型肝炎・HIV 感染症の治療やその他の状況は、ワクチン接種の禁忌とはならない。
10. ワクチン接種は免疫抑制療法 (ステロイド、その他の免疫抑制剤) を受けている患者にとっても禁忌ではない。
11. 特別な集団 (妊婦や授乳婦など) においてはデータが不足しており、管轄が異なるとワクチン接種の推奨が変わるので、禁忌の可能性について個別にかかりつけ医と相談すべきである。
12. イギリスの医薬品・医療製品規制庁とアメリカ疾病予防管理センターは、明らかなアレルギー反応既往がある者では、Pfizer/BioNTech のワクチンを使用する際に注意を促している。アレルギーやアナフィラキシー様反応の既往がある者に対する特別な推奨は、それぞれの機関により発行されている勧告の中で触れられている。
13. 臨床試験中の患者では、ワクチン接種は研究担当者に報告されるべきである。

PEG: ポリエチレングリコール, DDAVP: 酢酸デスマプレッシン, VWD: フォン・ヴィレブランド病, VWF: フォン・ヴィレブランド因子

症などの血小板機能異常症がある。

血小板減少性疾患では、血小板数が 2 万/ μ L 未満⁵⁾あるいは 3 万/ μ L 未満⁶⁾では筋肉内接種後の出血リスクがあるため、患者に十分な説明をすることと接種後の長期の観察が推奨される。ITP 患者ではワクチン接種前に、TPO 受容体作動薬や IVIG (免疫グロ

ブリン大量静注療法) により血小板数を増加させることを試みるかどうかを検討すべきという意見もある⁶⁾。これまでの出血症状の表現型と血小板輸血の反応性によっては、ワクチン接種前の血小板輸血を検討してもよいかもしれない。ITP 患者に対する COVID-19 ワクチン接種 2~5 日後に、52 例中 6 例

(寛解状態の4例を含む)で出血症状を伴う重度の血小板減少(0.1万~1.7万/ μ L)を認めたという報告があり、ITP患者ではワクチン接種後のITP再燃・再発を考慮して血小板数のフォローが推奨される⁷⁾。

血小板機能異常症では、過去の出血歴によりワクチン筋肉内接種の可否を検討する⁶⁾。血小板無力症患者では、ワクチン接種前の遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の投与が重症の筋肉内出血のリスクを下げると思えられるが、日本での使用は「血小板に対する同種抗体を保有する症例」に限られるため、保険適用に注意して使用することを検討する。筆者も1例ではあるが、血小板無力症患者に特別な前処置なく、筋肉内接種後に十分時間をかけて接種部位を圧迫してもらい、出血合併症を認めなかった症例を経験している。

2) 血友病

血友病では欠乏する凝固因子活性の基礎値で対応が異なり、第VIII因子または第IX因子活性が10%以上の患者では予防的な止血処置は必要ないとされている³⁾。重症~中等症で定期的または出血時に凝固因子製剤を使用した経験が豊富な患者においては、ワクチン接種前にタイミングを合わせて凝固因子製剤を投与する。凝固因子活性の基礎値が10%未満の中等症~軽症で、臨床的にあまり出血を経験したことがなく凝固因子製剤の投与歴がほとんどない患者においては、ワクチン接種前の酢酸デスマプレッシン(1-desamino-8-D-arginine vasopressin: DDAVP)の投与や、接種前後の期間にトラネキサム酸の内服を行うことを検討する。ガイドラインにおけるトラネキサム酸の使用量は「20~25 mg/kg/回を1日3~4回内服」となっているが⁸⁾、日本の保険適用の用法・用量を考慮して筆者は「1回500 mg, 1日4回」または「1回750 mg, 1日3回」で使用する事が多く、遅発性の出血も考慮して数日~1週間の投与とすることが多い。凝固因子に対する同種抗体(インヒビター)保有の有無に関わらず、エミシズマブ定期投与中の血友病A患者では、止血剤の予防投与なしにいつでも筋肉内接種を受けることができる³⁾。

インヒビターを保有する血友病B患者や、エミシズマブを使用していないインヒビター保有血友病A患者は出血リスクが高く、ワクチン接種のタイミン

グに合わせてバイパス止血剤の予防投与を行う。また、第VIII因子に対する自己抗体を保有する後天性血友病A(acquired hemophilia A: AHA)患者でのワクチン接種は、出血リスクを回避するために可能であれば寛解状態での接種が望ましい。しかし、寛解後のワクチン接種でAHAが再発した報告があるため⁹⁾、ITPと同様に自己免疫疾患に対するワクチン接種後の再燃・再発の有無を慎重にフォローする必要がある。

なお、過去にはワクチン接種とインヒビター発生の関連が議論されていたが、最近のガイドラインでは十分なエビデンスはないと記載されている¹⁰⁾。しかし、特に凝固因子製剤投与歴の浅い患者では、インヒビター発生に常に注意を払うことが必要である。

3) フォン・ヴィレブランド病(VWD)

VWDではフォン・ヴィレブランド因子(VWF)活性・第VIII因子活性の基礎値による予防的な止血処置の推奨はないが、基礎値が低値の場合はVWF含有濃縮製剤やDDAVPの予防投与が検討される³⁾。過去の出血症状や表現型にもよるが、筆者は血友病と同じようにVWF活性・第VIII因子活性の基礎値が10%を超えるかどうかで判断している。ワクチン接種前に何らかの予防的処置が必要と判断された場合、type 1ではDDAVPに対する反応が期待できるが、type 2ではDDAVPに対する反応が期待できないことも多く、VWF含有濃縮製剤が必要になることが多い。Type 3は重症で定期的なVWF含有濃縮製剤の投与を行っていることも多く、ワクチン接種のタイミングに合わせて製剤投与を行う。いずれの場合でも、トラネキサム酸の併用が検討される。

4) その他の出血性疾患

稀な先天性凝固因子欠乏症患者におけるCOVID-19ワクチン接種時の個別的な推奨事項は、本稿執筆時点で見当たらない。ワクチン接種前に何らかの予防的処置が必要かどうかは、過去の出血症状や表現型、欠乏する凝固因子活性の基礎値から判断することになるが、欠乏する凝固因子によっては活性値と出血症状が相関しない疾患も存在するため、基礎値が低値だからといって予防的処置が必要になるとは限らない。先天性第XIII因子欠乏症や先天性第VII因子欠乏症では、出血傾向のために定期的あ

るいは出血時に、それぞれ濃縮第 XIII 因子製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤を使用している症例があり、それらの症例ではワクチン接種のタイミングに合わせて製剤を投与する。出血症状がある先天性第 X 因子欠乏症では、添付文書上の保険適用疾患ではないが臨床的にプロトロンビン複合体製剤を使用している症例があり、ワクチン接種前の製剤投与を検討する。一方、先天性第 V 因子欠乏症や先天性第 XI 因子欠乏症では、欠乏する凝固因子活性が 10% 未満でもほとんど自然出血を認めない症例も存在するため、予防的な新鮮凍結血漿の投与を行わずに、ワクチン接種後に慎重な経過観察のみで対応することもあり得る。

抗血小板薬や抗凝固薬内服中の患者でも、ワクチンの筋肉内接種の禁忌とはならない。ワルファリン内服中の患者では、ワクチン接種前の 72 時間以内にプロトロンビン時間 (PT) を測定し、過延長がなく PT-INR が治療域にある場合は、筋肉内接種を行うことが可能である³⁾。直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants: DOAC) 内服中の患者でも、同様に筋肉内接種は可能と考える。これまでの血栓症状の経過にもよるが、患者が出血合併症に不安がある場合は、筆者は接種当日のみ DOAC 内服をスキップしたりするなど、臨機応変に対応している。

その他の凝固・線溶に異常をきたす疾患では、特に大動脈瘤や血管奇形などを基礎疾患とした慢性播種性血管内凝固 (慢性 DIC) でワクチン接種後の筋肉内出血が問題になる可能性がある。ワクチンを接種するかどうかは、患者とメリット・デメリットについてよく話し合い決定する⁴⁾。

4. おわりに

出血性疾患に対する COVID-19 ワクチンの筋肉内接種は絶対禁忌ではなく、血液製剤の予防投与や適切な経過観察を行うことにより、多くの場合は問題なく実施可能である。エビデンスが少ない領域なの

で、今後も新たなガイダンスや推奨が発出される可能性があり、知識や対応をアップデートし続ける必要がある。

著者の利益相反 (COI) の開示：

臨床研究 (治験) (中外製薬)

文献

- 1) Intramuscular injection in patients with bleeding disorders: Guidance for patients and clinicians. St George's University Hospitals NHS Foundation Trust. 2020/12/9.
- 2) Santagostino E, Riva A, Cesaro S, et al.: Consensus statements on vaccination in patients with haemophilia—Results from the Italian haemophilia and vaccinations (HEVA) project. *Haemophilia* **25**: 656–667, 2019.
- 3) COVID-19 vaccination guidance for people with bleeding disorders. Guidance from the World Federation of Hemophilia (WFH), European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD), European Haemophilia Consortium (EHC), and U.S. National Hemophilia Foundation (NHF). 2020/12/22.
- 4) 血友病・フォン・ヴィレブランド病を含めた凝固・線溶系、血小板の異常症により出血傾向を有する患者さんが新型コロナワクチン接種を受ける際の注意点. 一般社団法人 日本血栓止血学会, 一般社団法人 日本血液学会, 2021 年 3 月.
- 5) Rodeghiero F, Cantoni S, Carli G, et al.: Practical recommendations for the management of patients with ITP during the COVID-19 Pandemic. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **13**: e2021032, 2021.
- 6) Dufour C, Papadaki H, Warren A, et al.: Expert opinions for COVID-19 vaccination in patients with non-malignant hematologic diseases. EHA Statement on COVID-19 Vaccines. <https://ehaweb.org/covid-19/eha-statement-on-covid-19-vaccines/recommendations-for-covid-19-vaccination-in-patients-with-non-malignant-hematologic-diseases/>
- 7) Kuter D: Exacerbation of immune thrombocytopenia following COVID-19 vaccination. *Br J Haematol* **195**: 365–370, 2021.
- 8) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 他: インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013 年改訂版. 日本血栓止血学会. http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/04/03_inhibitor_H1_B.pdf
- 9) Franchini M, Glingani C, De Donno G, et al.: The first case of acquired hemophilia A associated with SARS-CoV-2 infection. *Am J Hematol* **95**: E197–E198, 2020.
- 10) Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al.: WFH guidelines for the management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* **26**(Suppl 6): 1–158, 2020.