

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

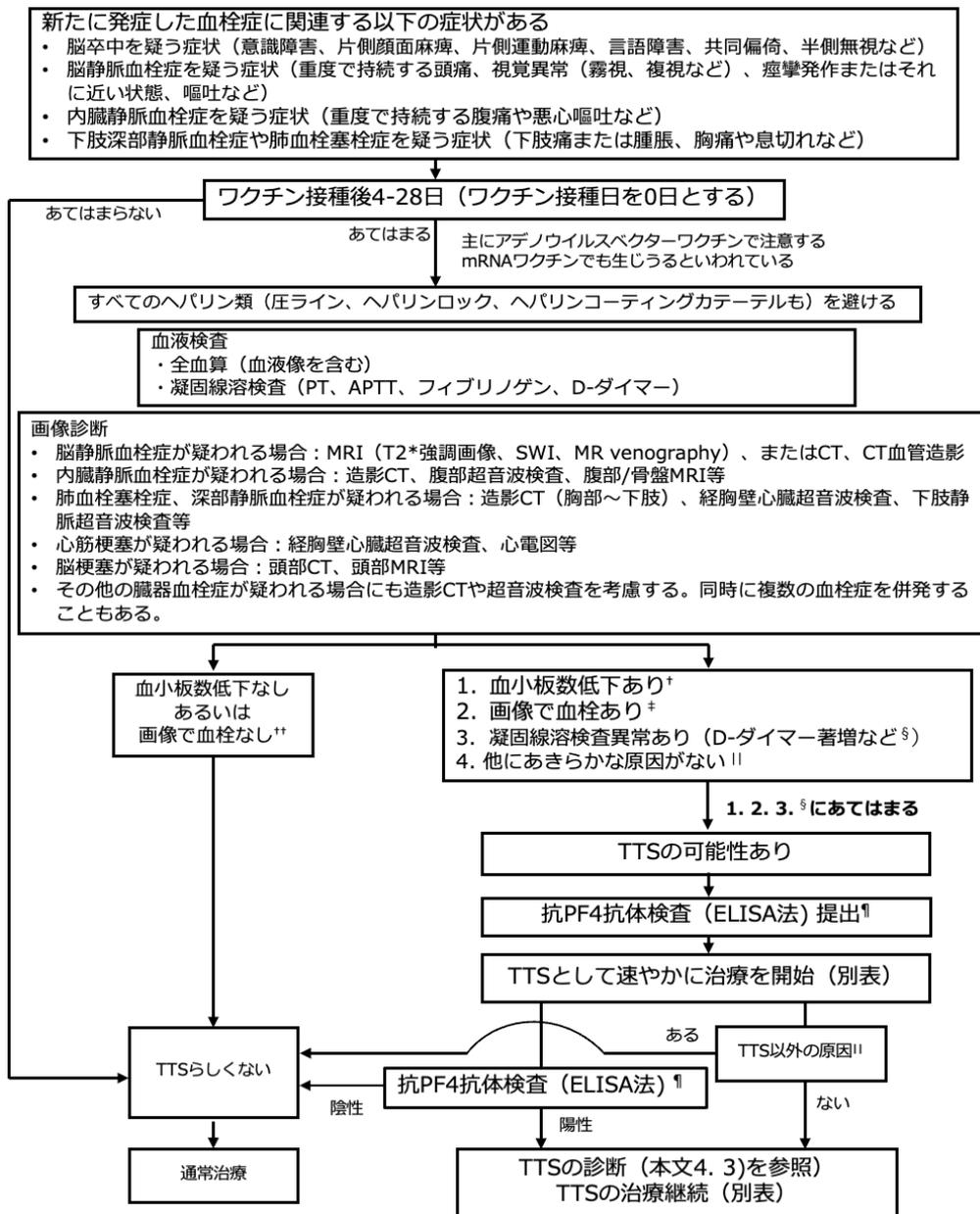
2021年10月現在、日本では新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対して mRNA ワクチンである BNT162b2（ファイザー/ビオンテック）と mRNA-1273（モデルナ）、アデノウイルスベクターワクチンである ChAdOx1 nCoV-19（アストラゼネカ）が用いられている。ワクチン接種後に生じる稀な副反応として血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）があり、特にアデノウイルスベクターワクチンで注意が喚起されている。本病態の正確なメカニズムやワクチン種別の差異は明確になっておらず、本手引きは、アストラゼネカ社 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	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	静注用人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ー
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 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 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/ 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 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 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。治療にあ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と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/ μ L）で、3 万/ μ 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、 α 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/ μ 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/ μ 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/ μ 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 β 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 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 [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/ 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 [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/ 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[10]。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[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 ヶ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては 3 ヶ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 か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 [38]。

おわりに

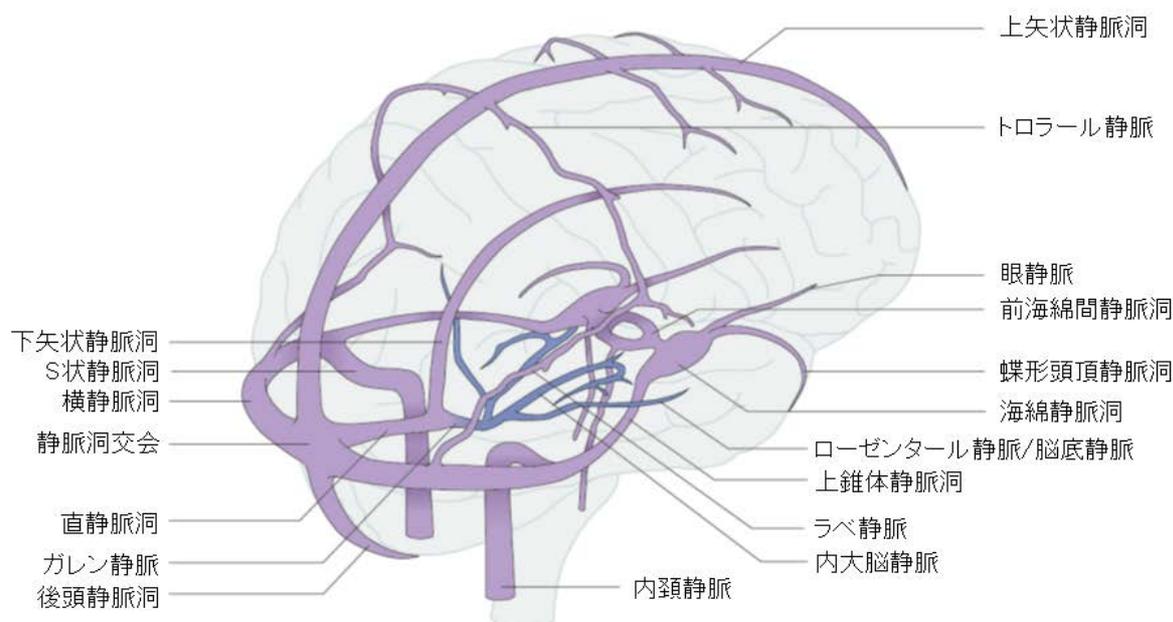
本手引きは COVID-19 ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応（TTS）が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

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

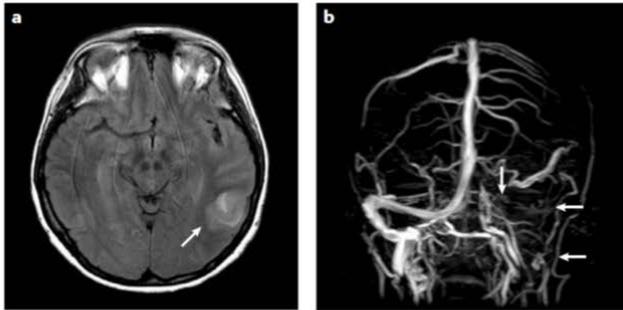
脳静脈血栓症の臨床症状

- 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

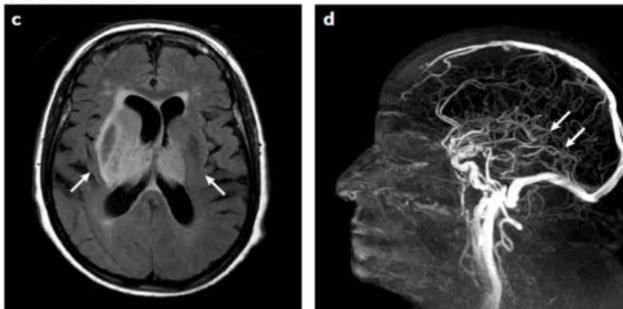


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

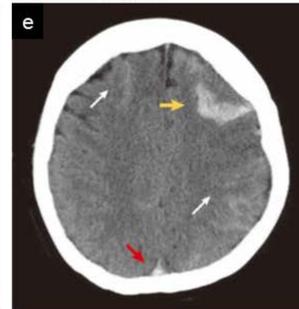
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
 b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
 c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
 d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
 e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側こくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

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

- 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）

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[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, Pötzsch 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 (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 (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 (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。	