

## 症例報告

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した  
血小板減少を伴う血栓症の一例山中絵里加<sup>1)</sup>, 上村宗範<sup>2)</sup>, 溝渕樹<sup>2)</sup>, 佐原和真<sup>3)</sup>

要旨：80歳代，女性．血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫（Angio immunoblastic T-cell lymphoma：AITL）に対してCHOP療法で寛解したが翌年再発．AITLは治療抵抗性となり，緩和療法として自宅療養していた．X年6月21日にファイザー社の新型コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン1回目の接種を受けた．24日に右肘腫脹，27日から食欲低下，尿量減少を認め，28日から見当識障害が見られ同日受診した．頭部MRI検査では右後頭葉に急性の梗塞巣を認めた．血小板減少と炎症所見の増悪がみられ，右下肢膝窩静脈の血栓，右肘頭滑液包炎を認めた．血小板減少を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome：TTS）の発症を疑った．抗菌薬投与と，TTSに対してアルガトロバンの投与後，エドキサバンの内服に変更し，血液凝固異常は改善した．

ファイザー社の新型コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチンでは，ワクチン惹起性のTTS（VITTS）の報告例はないが，血小板減少を来した症例は報告されている．本症例は基礎疾患のAITLに右肘頭滑液包炎を併発した可能性も否定できないが，ワクチン接種後にTTSを発症しており興味深い経過であった．

キーワード：新型コロナウイルスワクチン，血小板減少を伴う血栓症（TTS），抗PF4抗体

## はじめに

全世界で新型コロナウイルスに対するワクチン接種が進む中，2021年3月以降アストラゼネカ社ワクチン接種後の副反応として血小板減少を伴う血栓症（TTS）が稀ではあるが注目されている．我々はファイザー社のワクチン接種後にTTSの発症を疑った一例を経験したので報告する．

## 症例

80歳代，女性

主訴：見当識障害

既往歴：高血圧症，胃間葉系悪性腫瘍，帯状疱疹

内服歴：プレドニゾロン20mg，トルバプタン15mg，フロセミド20mg，アジルサルタン20mg，フェブキシスタット20mg，ミヤBM，ランソプラゾール15mg，アルファカルシドールカプセル1.0μg，アシクロビル

200mg，ロキソプロフェンNaテープ

現病歴：X-2年3月に胃間葉系悪性腫瘍で手術，同年5月に頸部・腋窩・縦隔リンパ節腫大と胸水で発症し，血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫（AITL）と診断された．CHOP療法を8コース施行後寛解したが，翌年4月に早期再発した．AITLは治療抵抗性となったため，対症的にシクロスポリンとプレドニゾロンを投与され，緩和目的で自宅療養していた．X年6月21日にファイザー社の新型コロナウイルスワクチン1回目の接種を受けた．24日に右肘腫脹，27日から食欲低下，尿量減少を認め，28日から見当識障害が見られたため，同日当科外来を受診し，入院した．

入院時現症：身長136.5cm，体重34.6kg，BMI18.7kg/m<sup>2</sup>，GCS14点（E4V4M6），体温36.7度，血圧94/56mmHg，脈拍95/分・整，SpO<sub>2</sub>97%（室内気），頸部リンパ節腫大なし，心音：収縮期雑音あり，呼吸音：清，腹部平坦軟圧痛なし，臀部に帯状疱疹後のびらんあり，右肘に発赤腫脹あり，下腿浮腫なし，神経学的所見なし

入院時血液検査（Table.1）：肝機能障害，低アル

<sup>1)</sup> 高知赤十字病院 初期臨床研修医

<sup>2)</sup> 〃 一般内科

<sup>3)</sup> 〃 脳神経外科

Table 1 入院時血液検査

GOT	76	IU/L	Na	140	mEq/L	PT(秒)	12.5	秒
GPT	145	IU/L	Cl	107	mEq/L	PT(%)	88.7	%
LDH	528	IU/L	K	4.8	mEq/L	INR	1.1	
ALP	622	IU/L	Ca	8.5	mg/dL	APTT	27.4	秒
$\gamma$ -GTP	95	IU/L	IP	4.3	mg/dL	フィブリノーゲン	608	mg/dL
T-Bil	1.0	mg/dL	血糖	86	mg/dL	FDP	32.8	mg/dL
TP	4.5	g/dL	CRP定量	36.90	mg/dL	D-ダイマー	24.0	$\mu$ g/dL
ALB	2.2	g/dL	BNP	506.0	pg/mL			
CPK	203	IU/L	WBC	55.0 $\times 10^2$	/ $\mu$ L	pH	7.452	
BUN	38.4	mg/dL	RBC	280 $\times 10^4$	/ $\mu$ L	pCO2	29.6	mmHg
CRE	1.58	mg/dL	HgB	10.3	g/dL	pO2	47.1	mmHg
eGFR	24	mL/分/1.7	HcT	30.4	%	HCO3	20.3	nmol/mL
UA	6.2	mg/dL	MCV	108.6	fl	ABEc	-2.7	nmol/mL
			MCH	36.8	pg	Lac	16.0	mg/dL
			MCHC	33.9	%	AG	9.9	
			PLT	6.9 $\times 10^4$	/ $\mu$ L			

ブミン血症，腎機能障害を認め，CRP 36.9 mg/dL と高値を示し，白血球数 5500/ $\mu$ L，ヘモグロビン 10.3g/dL，血小板 69000/ $\mu$ L と低値を示し，凝固系検査も異常を認めた。

頭部 CT 検査 (Fig.1)：右後頭葉に低吸収域を認めた。

頭部 MRI 検査 (Fig.2)：右後頭葉に急性期脳梗塞像を認めた。

### 入院後臨床経過

入院時に血小板減少と脳梗塞を認めたため，塞栓性脳梗塞，新型コロナウイルスワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症，ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-induced thrombocytopenia : HIT)，血栓性微小血管症 (Thrombotic microangiopathy :

TMA)，免疫性血小板減少症 (Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)，播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC)，抗リン脂質抗体症候群 (Anti-phospholipid antibody syndrome : APS) などが鑑別疾患に挙げられた。これらの疾患を鑑別するために精査を行ったところ，超音波検査にて右下肢膝窩静脈に血栓を認め，血液検査では HIT 抗体 < 0.6U/mL，ADAMTS13 活性 49%，PIC テスト 1.1  $\mu$ g / mL，TAT17.7ng/mL，抗 CL-  $\beta$ 2GP1 抗体 < 1.3U/mL，抗カルジオリピン抗体 35U/mL，ループス AC1.2 であった。以上の検査結果から TTS, DIC, APS の 3 つに絞られた。また入院時炎症所見と右肘腫脹を認めたため同部の穿刺を行ったところ，関節液の培養結果から黄色ブドウ球菌 (MSSA) を認め，血液培養・尿培養からも MSSA を認めた。



Fig.1 入院時頭部 CT 検査  
右後頭葉に広範な低吸収域を認める。

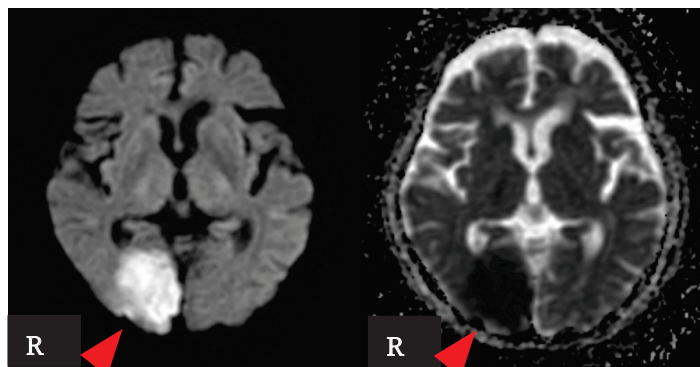


Fig.2 入院時頭部 MRI 検査 (左 : DWI, 右 : ADC)  
右後頭葉に脳梗塞の急性期所見を認める。

### 治療経過 (Fig.3)

血小板減少と血栓症に対して TTS を疑い、ガイドラインの診断と治療の手引き<sup>1)</sup>に従って、アルガトロバンを開始した。その後血小板数が回復してきたため、ワーファリンに変更を試みた。しかし食事が一定せずワーファリンでのコントロールが困難と考え、エドキサバンに変更した。右肘頭滑液包炎と MSSA 菌血症に対してはセファゾリン (CEZ) で治療を行い、CRP は改善傾向となった。その後肝障害と腎障害がみられ、ミノサイクリンに変更した。プレドニゾロン (PSL) は長期投与による副腎不全と TTS の抗体抑制の効果を期待して 40mg に増量して投与した。PSL を漸減すると血小板減少を認めため、再度 40 mg に増量した。最終的にエドキサバンと PSL の併用で血小板数は増加し 15.5 万/ $\mu$ L となった。またフィブリノーゲン、D-ダイマーも正常化し、凝固系は改善した。下肢血栓は器質化し残存した。

### 考察

ワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症の診断は、診断と治療の手引き<sup>1)</sup>にあるフローチャート (Fig.4) に沿って行われる。ワクチン接種後に発症する TTS の特徴としては、<sup>1)</sup> ワクチン接種後 4-28 日に発症する、<sup>2)</sup> 血栓症、<sup>3)</sup> 血小板減少、<sup>4)</sup> 凝固線溶系マーカー異常 (D-ダイマー著増など)、<sup>5)</sup> 抗 PF4 抗体 (ELISA 法) 陽性、が挙げられる。特徴の 1 つである抗 PF4 抗体とは、抗 PF4/ ポリアニオン複合

体抗体の略称である<sup>2)</sup>。ポリアニオンとは陰性荷電を帯びた物質の総称であり、陽性荷電を帯びた PF4 と結合して複合体を形成する。TTS でみられる抗 PF4 抗体は PF4 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のことである。HIT でみられる抗 PF4 抗体と異なり、単独の PF4 にも結合できるため血小板の活性化を惹起する。抗 PF4 抗体の検査法には ELISA、CLIA、SRA、HIPA、PMA がある。TTS の病態と類似している HIT ではこれらの検査法全てが有用とされているが、TTS は CLIA などでは偽陰性になることが報告されており ELISA での確認が必要とされている。本症例でも抗 HIT 抗体は陰性であった。現在本邦では ELIA 法による抗 PF4 抗体検査は保険未収載であるが、臨床研究としては北海道大学で測定可能である。

しかしながら TTS の治療は抗体結果を待たずにすぐに治療介入することが推奨されている<sup>1)</sup>。ワクチン接種後に発症する TTS に対してまだ確立した治療法はないが、免疫グロブリン静注療法 (1g/kg/日, 2日間)、抗凝固薬 (アルガトロバン, DOAC, フォンダパリヌクス, ダナパロイド, ワルファリン)、ステロイド、新鮮凍結血漿、血漿交換が有効とされている。免疫グロブリン静注療法は抗 PF4 抗体の血小板活性を抑制するため効果的とされている<sup>4)</sup>。しかし保険未収載であるため、本症例では HIT に対して適応のあるアルガトロバンを投与した。最近、VITTS に対する免疫グロブリン療法は保険で査定をうけないとされている。アルガトロバン使用

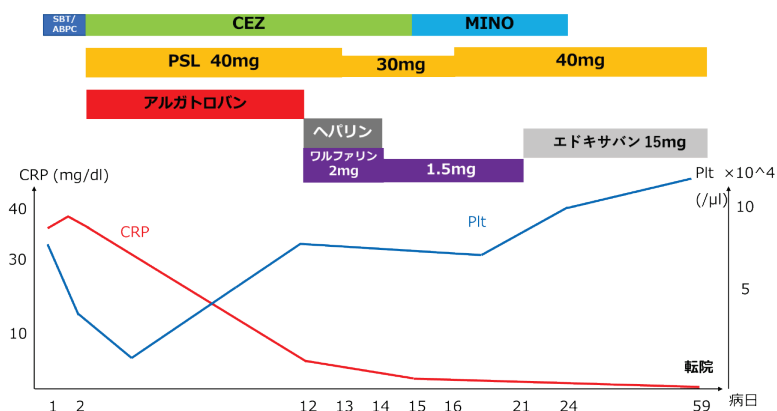


Fig. 3 治療経過

## 1) 診断から治療までのフローチャート (ver 4.1, 2022年7月20日)



Fig. 4 フローチャート

時にその効果は活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) によってモニタリングされているが、希釈トロンビン時間 (dTT) が有用であるという報告もあり<sup>5)</sup>、モニタリング時には検討が必要である。

TTSはHITと異なり、ヘパリン依存性ではなく、PF4依存性の血小板活性化 (薬理的濃度のヘパリンは血小板活性化を阻害する) を特徴としているため、ヘパリンを治療薬として使用できるという報告もある<sup>3)</sup>。しかし治療ガイドラインではHITに準じ未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの使用は避けることが妥当とされている。

本症例ではワクチン接種後8日に脳梗塞を発症し、血小板減少、凝固系の異常を認め、超音波検査で下肢膝窩静脈血栓を認めた。しかしながらELISA法による抗PF4抗体を測定していないため確定診断

はできないが、前述のTTSの特徴の(1)~(4)を満たしており、ワクチン接種後の血小板減少を伴う血栓症と考え、アルガトロバンで治療を開始し改善した。右肘頭滑液包炎からのDICを併発していた可能性も否定できないが、VITTSに典型的な経過をとったと考えられた。

## 結語

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症した血小板減少を伴う血栓症の一例を経験した。治療は手引きに従って、アルガトロバンを投与し、その後DOACに変更、治療経過は良好であったが、抗PF4抗体(ELISA)が測定できず、確定診断には至っていない。稀な副反応である新型コロナウイルスワ

クチン接種後の TTS による血栓症に注意が必要である。

### 引用文献

- 1) 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4版
- 2) HITとVITT — 抗血小板第4因子抗体の新知見 — 臨床血液 (2022); 63 : 253-261
- 3) Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immunothrombotic thrombocytopenia. *Nature*. 596 : 565-569, 2021
- 4) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 384 : 2092-2101, 2021
- 5) Guy S, Kitchen S, Makris M, Maclean R, Saccullo G, Vanveen JJ. Caution in using the activated partial thromboplastin time to monitor argatroban in COVID-19 and vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Clin Appl Thromb Hemost*. 27 : 10760296211066945-10760296211066945, 2021

