



症例報告

ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に 血小板減少症を伴う血栓症を発症した 1 例

高附 磨理^{1)*} 荒木 俊彦¹⁾ 菅野 陽¹⁾
安本 篤史²⁾ 森下英理子³⁾ 塩田 宏嗣¹⁾

要旨：基礎疾患のない 48 歳男性。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン 1 回目を接種した 10 日後より頭痛を自覚。血液検査で、血小板数の低下、D ダイマーの上昇を認め、DIC も合併していた。頭部単純 CT にて左頭頂部に微小出血、造影 CT にて左横静脈洞、左 S 状静脈洞に静脈洞血栓を認めた。その後施行した頭部 MRI にて、左頭頂部に静脈性出血性梗塞、くも膜下出血、全身造影 CT にて門脈血栓症、腎梗塞の所見を認めた。新型コロナワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症（thrombosis with thrombocytopenia syndrome, 以下 TTS と略記）と診断し、手引きに準じて治療を行い、自宅退院となった。本症例は、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに伴う TTS の国内 1 例目と考えられる。

（臨床神経 2022;62:487-491）

Key words : ChAdOx1 nCoV-19, ワクチン, 血小板減少症を伴う血栓症, 静脈洞血栓症, 脳出血

はじめに

現在、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症がパンデミックとなり、その終息に向けた対策として、ワクチン接種が各国で推進されている。ワクチン投与後の副反応の一つとして、血小板減少症を伴う血栓症（thrombosis with thrombocytopenia syndrome, 以下 TTS と略記）が報告されている。国内でも 2021 年 8 月末より緊急事態宣言の出ている地域において、40 歳以上に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種が開始された。今回我々は、初回の ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に、脳静脈洞血栓症・左頭頂部皮質下出血・くも膜下出血・門脈血栓症を呈した TTS を経験した。出血合併例では予後不良となる報告が多いが、我々の症例では手引き¹⁾（日本脳卒中学会・日本血栓止血学会による）に準じ治療し、改善し良好な予後を得たので報告する。

症 例

症例：48 歳、男性

主訴：頭痛

既往歴：特になし。

生活歴：飲酒：機会飲酒、喫煙：10 本/日。

現病歴：9 月初旬に ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン 1 回目を接種。翌日（接種後 1 日目）に 38°C の発熱を認めたが軽快した。接種後 7 日目より発熱、頭痛を認めた。頭痛は、左側頭部～後頭部優位に拍動性であり、横になると少し軽快を認めた。接種後 10 日目に頭痛の増悪があり救急要請となった。血液検査にて血小板 $4.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下、D ダイマー $50.6 \mu\text{g/ml}$ （基準値 $0 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ ）と上昇あるも、頭部 CT にて有意所見を認めず帰宅となった。翌日夜間に頭痛の増悪あり、再度救急要請となった。来院時、意識レベルは清明で神経学的所見には異常なし。SARS-CoV-2 抗原定量 0.02 pg/ml （陰性）、血液検査では、血小板 $3.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、D ダイマー $53.8 \mu\text{g/ml}$ 。頭部 CT にて頭頂部に微小出血を認め（Fig. 1A）、さらに脳血管造影 CT にて、左横静脈洞、左 S 状静脈洞に造影欠損を認め（Fig. 1B）、静脈洞血栓症の疑いで同日入院加療となった。入院後よりヘパリンナトリウム投与（10,000 単位/day）開始となり、当科コンサルト、転科となった。

転科時現症：体温 36.7°C、血圧 104/72 mmHg、脈拍 58 回/分、酸素飽和度 97%（室内気）。身長 178 cm、体重 80 kg。胸腹部の身体所見に異常は認めず、神経学的所見も意識レベル清明、異常所見は認めなかった。

検査所見：白血球 $7,200/\mu\text{l}$ 、赤血球 $505 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板 $3.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 。凝固系では、PT 比 1.19、APTT 37.9 秒（基準値

*Corresponding author: 川口市立医療センター脳神経内科 [〒 333-0833 埼玉県川口市西新井宿 180]

¹⁾ 川口市立医療センター脳神経内科

²⁾ 北海道大学病院検査・輸血部

³⁾ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻病態検査学

(Received January 12, 2022; Accepted January 29, 2022; Published online in J-STAGE on May 28, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001741

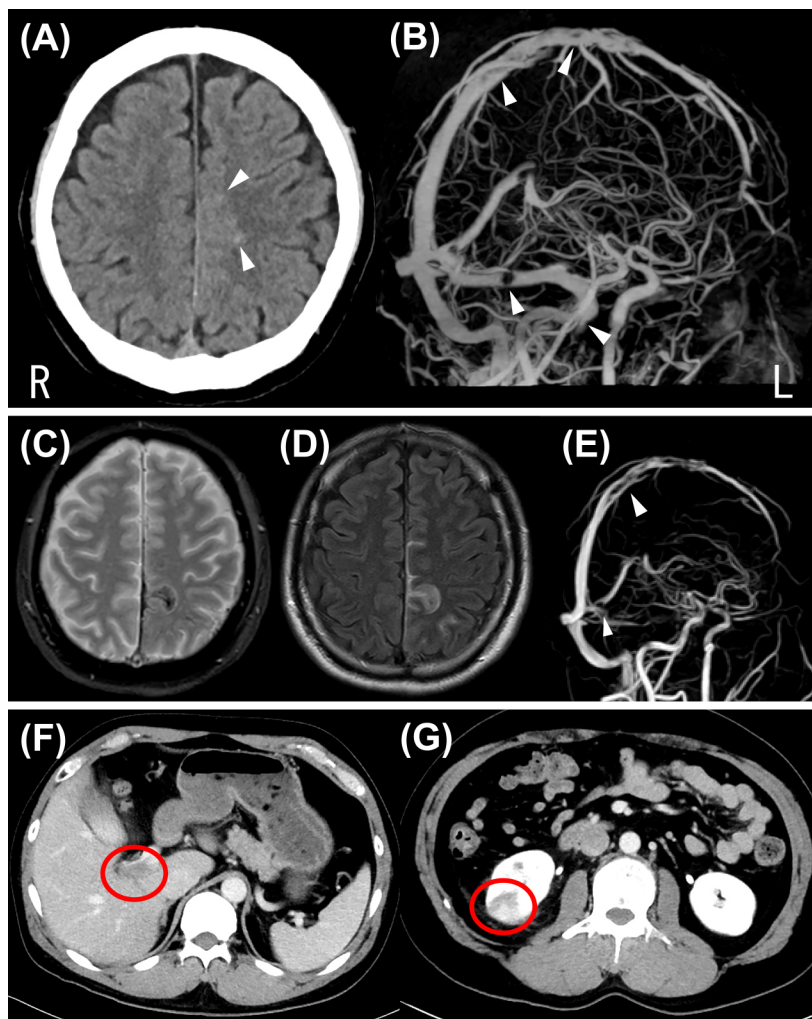


Fig. 1

(A) Axial images of non-enhanced brain CT visualized microbleeding (arrowheads) in the left temporal lobe (B) A contrast-enhanced 3D-CT cerebral venography revealed filling defects in the left transverse sinus (arrowheads) and sigmoid sinus (C) Venous Hemorrhage observed in the left frontal lobe and parietal lobe. (D) Subarachnoid hemorrhages observed in the left frontal lobe and parietal lobe. (E) Thrombi in the superior sagittal sinus, left transverse sinus and left sigmoid sinus. (F) A thrombus observed in the portal vein. (G) Possible ischemic change in the lower pole of right kidney (red circle). (C) T_2^* , (D) FLAIR, (E) MRV, (F)(G) enhances CT from chest to lower limbs.

24～36 秒), フィブリノゲン 156 mg/dl (基準値 200～400 mg/dl), FDP 199.9 μ g/ml (基準値 0～5 μ g/ml), D タイマー 62.8 μ g/ml, アンチトロンビン 77% (基準値 80～130%), プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体 8.8 μ g/ml (基準値 <0.8 μ g/ml), トロンビン-アンチトロンビン複合体 48.7 ng/ml (基準値 <3.0 ng/ml), 可溶性フィブリン・フィブリンモノマー複合体 124 μ g/ml (基準値 <7 μ g/ml). 生化学検査では, 肝機能, 腎機能正常. CRP 1.42 mg/dl, 血沈 1 mm/h. 抗核抗体, 抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグulant, プロテイン C, プロテイン S は陰性. 抗血小板第 4 因子 (platelet factor 4, 以下 PF4 と略記) 抗体は ELISA 法では, OD 値 3.450 (cut off < 0.400), 機能的測定法 (PF4 添加マイクロパーティクル法) と陽性であった.

画像検査: 頭部 MRI にて T_2^* 強調画像で, 左頭頂部に静脈性出血 (Fig. 1C) および, FLAIR 画像で脳溝に沿って高信号域を認め (Fig. 1D), くも膜下出血を疑う所見であった. MRV では, 上矢状静脈洞, 左横静脈洞, S 状静脈洞に静脈洞血栓を認めた (Fig. 1E). 胸部～下肢造影 CT では, 門脈血栓 (Fig. 1F), 腎下極の造影不良あり, 腎梗塞を疑う所見であった (Fig. 1G).

臨床経過: 当科転科後より, ヘパリン投与を中止した (投与は約 8 時間). 上記の検査結果より, TTS を強く疑い, 手引き²⁾に準じ, 入院 1 日目 (接種後 12 日目) より, 経静脈的免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) (1 g/kg/day, 2 日間), dexamethasone (39.6 mg/day, 4 日間) を開始した. また, Disseminated Intravascular

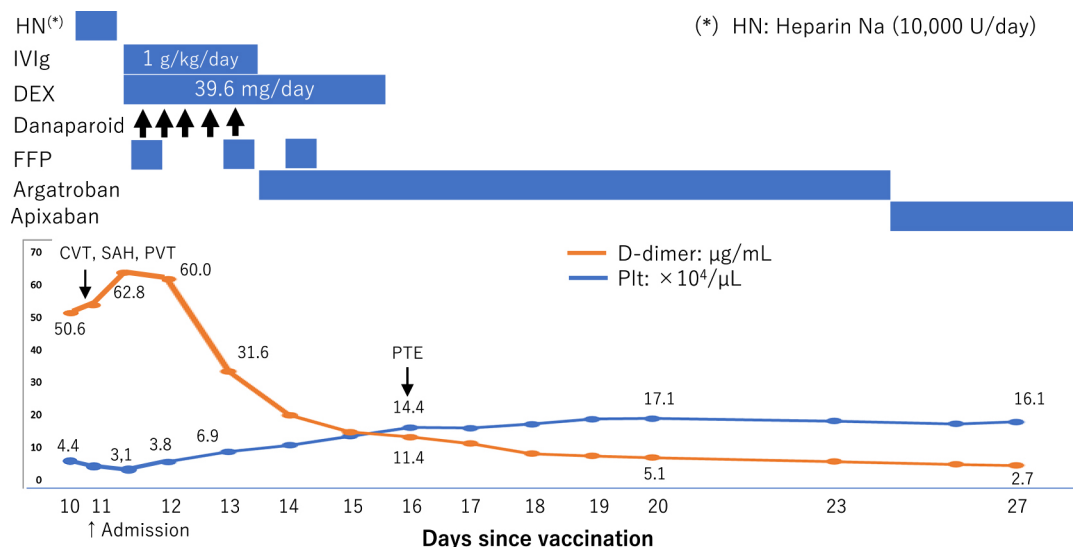


Fig. 2 Clinical pathway and laboratory results pertaining to a patient with thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS).

The patient was initially treated with intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) and dexamethasone (DEX). The dose of IVIg and DEX were 1 mg/kg/day for 2 days, and 39.6 mg/day for 4 days, respectively. Danaparoid was administered for disseminated intravascular coagulation (DIC). After the IVIg and DEX, both the platelet count and D-dimer values recovered. The platelet count recovered to $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ and argatroban was started on day 13 following vaccination. Cerebral hemorrhage did not spread after the argatroban. With the recovery of platelet counts to baseline levels, argatroban was replaced with apixaban. To control the cerebral hemorrhage, 4U of fresh-frozen plasma was used for several days. CVT; cerebral venous thrombosis, SAH; Subarachnoid hemorrhage, PVT; Portal vein thrombosis, PTE; Pulmonary thromboembolism.

Coagulation (DIC) スコア 7 点 (日本血栓止血学会 DIC 診断基準) であり, DIC も合併しており, ダナパロイド (2,500 U/day) を, 脳出血に対し新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, 以下 FFP と略記) 4U を使用した (Fig. 2). 治療開始に伴い血小板数は改善し, 入院 4 日目よりアルガトロバンの持続投与を 0.07γ より開始し, 出血合併症もあったため APTT 1.5~2.0 倍で調整した. 入院 5 日目に SpO_2 93% と低下を認め, 酸素投与を開始した. 全身造影 CT 検査を行い, 両側肺末梢に造影不良域を認めた. NT-proBNP 1,054 pg/ml と軽度上昇, 心臓超音波では, 壁運動異常はなく, 下大静脈 17.9 mm, 呼吸性変動の低下を認め, 肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism, 以下 PTE と略記) および, 補液に伴う軽度心不全と診断し, アルガトロバンは継続し, フロセミド 10 mg 静脈注射を追加した. 入院 8 日目には酸素投与は終了となった. 頭痛は, 入院翌日には改善し, 頭部 CT にて脳出血の拡大は認めなかった. 入院 14 日目より, アピキサバン 10 mg/day の内服へ変更した. 入院 11 日目に脳血管造影検査を行い, 静脈灌流は保たれているが, 上矢状静脈洞・左横静脈洞には陰影欠損を認め, 左 S 状静脈洞は描出不良であり, 静脈洞血栓の残存の所見であった. 入院 18 日目に自宅退院し, 外来にて継続加療となった.

考 察

本症例は, ①ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後 10 日目に,

②血栓症, ③血小板減少, ④凝固線溶検査異常, ⑤抗 PF4 抗体陽性 (ELISA 法) を認め, 最終的に TTS と診断した. TTS の発症には, PF4 とアデノウイルスベクターワクチンに含まれる様々な成分が複合体を形成し, その抗体が血小板活性化を惹起する可能性が推測されており²⁾, 本症例でも ELISA 法で測定した抗 PF4 抗体が陽性であり, 同様の機序が関与していることが考えられる.

本症例の治療開始時には上記⑤の結果は得られていなかったが, 臨床経過・血液検査・画像検査から TTS の可能性が高く, 手引き¹⁾に準じ治療を行った. 治療開始時には血小板 3.1 万と経時的に低下傾向のため, アルガトロバンは使用せずに, IVIg を速やかに開始した. IVIg 開始後, 血小板数は上昇に転じ, 血小板 $6.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ に改善し, アルガトロバン静注を開始した. PTE, 頭蓋内出血, 腎梗塞も合併していたため, その後の抗凝固療法については, 腎排泄性の少ないアピキサバン経口投与に移行し治療を行った.

既報の出血合併の予後不良例^{2)~10)}では, 意識レベル低下³⁾⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾や痙攣⁵⁾を認める症例が多いが, 本例は, 治療開始後に意識レベルの低下はなく, 痙攣も認めなかった. 出血の治療に血小板輸血した症例では死亡例が多かったが³⁾⁽⁵⁾⁽⁸⁾, 本症例では FFP を使用したこと, ヘパリン使用例では血栓が増悪した症例もあり⁸⁾⁽¹⁰⁾, 当初使用されていたヘパリンを転科時に中止としたことなどが予後良好の一助となったと推測される.

経過中に SpO_2 低下あり, 末梢性の PTE を認めた. IVIg の合併症として, 血栓症を起こすことが知られている¹¹⁾. 血小

板数や、D ダイマー含め他の凝固線溶系は改善傾向であったが、PTEの原因としてはIVIgの影響も考えられる。

TTSの長期経過は未だ不明である。抗PF4抗体は一過性で経時的に低下するとも報告されているが¹²⁾、抗PF4抗体の高値持続例では、再発を繰り返し死亡した報告もある¹³⁾。血小板値、D ダイマーの経時的測定に加え、ELISA法での抗PF4抗の経時的な測定が肝要である。アピキサバンに関しては、抗PF4抗体が陰性化するまでは継続し、再発や高値継続する際には、追加の免疫療法を考慮する¹³⁾との報告があり、我々の症例も抗PF4抗体値の陰性化を目指し外来治療を継続している。

なお、本症例でおこなったTTSの治療薬や投与量は保険適応外であり、患者さん及びご家族に病状や治療の必要性につき十分な説明をおこない了承を得て行った。

TTSは、ワクチン接種数日後より、頭痛や意識障害など脳静脈血栓症に伴う症状だけでなく、内臓静脈血栓症に伴う腹痛、背部痛³⁾、PTEによる呼吸困難、下肢動脈閉塞による下肢痛⁹⁾など様々な症状で来院することがある。今後もワクチン接種者が増加する中で、すべての臨床医が遭遇する可能性があり、ワクチン接種歴の問診や血液、画像検査結果などより本疾患を考える必要がある。

謝辞: 本例の抗PF4抗体(ELISA法)の測定はAMED(JP20ek0210154)からの資金提供を受けて北海道大学病院検査・輸血部の臨床研究およびLSIメディエンスにて実施されました。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 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. 日血栓止血会誌 2021;32:S1-S25.
- 2) Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-2101.
- 3) Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-2130.
- 4) Scully M, Singh D, Lown R, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2202-2211.
- 5) Mehta PR, Mangion SA, Bengner M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis and thrombocytopenia after COVID-19 vaccination – a report of two UK cases. *Brain Behav Immun* 2021;95:514-517.
- 6) Bjørnstad-Tuveng TH, Rudjord A, Anker P. Fatal cerebral haemorrhage after COVID-19 vaccine. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2021;141: [https://doi: 10.4045/tidsskr.21.0312](https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0312).
- 7) Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct immune globulin for vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;385:720-728.
- 8) Choi JK, Kim S, Kim SR, et al. Intracerebral hemorrhage due to thrombosis with thrombocytopenia syndrome after vaccination against COVID-19: the first fatal case in Korea. *J Korean Med Sci* 2021;36:e223.
- 9) Purkayastha P, Mckechnie C, Kalkur P, et al. Rare case of COVID-19 vaccine-associated intracranial haemorrhage with venous sinus thrombosis. *BMJ Case Rep* 2021;14:e245092.
- 10) Waraich A, Williams G. Haematuria, a widespread petechial rash, and headaches following the Oxford AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *BMJ Case Rep* 2021;14:e245440.
- 11) Späth PJ, Granata G, Marra F, et al. On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events. *Front Immunol* 2015;6:11. [https:// doi: 10.3389/fimmu.2015.00011](https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00011).
- 12) Schonborn L, Thiele T, Kaderali L, et al. Decline in pathogenic antibodies over time in VITT. *N Engl J Med* 2021;385:1815-1816.
- 13) Günther A, Brämer D, Pletz MW, et al. Complicated long term vaccine induced thrombotic immune thrombocytopenia—a case report. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1344.

Abstract**Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination**

Mari Takatsuki, M.D.¹⁾, Toshihiko Araki, M.D., Ph.D.¹⁾, Akira Kanno, M.D.¹⁾, Atsushi Yasumoto, M.D., Ph.D.²⁾,
Eriko Morishita, M.D., Ph.D.³⁾ and Hiroshi Shiota, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kawaguchi Municipal Medical Center

²⁾ Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital

³⁾ Department of Laboratory Sciences, Division of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

A 48-year-old Japanese man who had no previous medical history received his first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. Ten days after the vaccine administration, he developed a headache. Laboratory results indicated thrombocytopenia and DIC. A head CT revealed microbleeding in the left parietal lobe. Contrast-enhanced CT showed thrombus in the left transverse sinus and left sigmoid sinus. A brain MRI demonstrated venous hemorrhagic infarction and subarachnoid hemorrhages in the left parietal lobe, and whole-body enhanced CT also revealed portal vein embolism and renal infarction. He was diagnosed with thrombosis with thrombocytopenia syndrome, and was treated according to the guideline. He has been recovering with the treatments. This is the first reported case of TTS associated with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in Japan.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:487-491)

Key words: ChAdOx1 nCoV-19, vaccination, thrombosis with thrombocytopenia syndrome, sinus thrombosis, intracerebral hemorrhage
