

[Ann Vasc Surg.](#) 2022 Aug; 84: 12–20.e1.

Published online 2022 May 11. doi: [10.1016/j.avsg.2022.05.001](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.05.001)

PMCID: PMC9093198

PMID: [35568325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568325/)

# Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients

## COVID-19 ワクチン接種後の血栓塞栓症:286 人の患者における血栓塞栓症の系統的レビュー

[Avinash Mani](#)<sup>1</sup> and [Vineeta Ojha](#)<sup>2,\*</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9093198/>

1

### 抄録

#### Background(背景)

COVID-19 に対して高い有効性を示すワクチンの開発は、パンデミックとの闘いに新たな一筋の希望をもたらした。ワクチン接種後に血栓塞栓症が報告されている。我々の目的は、COVID-19 ワクチン接種後に報告された血栓塞栓イベントを系統的にレビューすることである。

#### 方法

COVID-19 ワクチン接種後の血栓塞栓イベントに関して入手可能なデータについて、入手可能な文献を系統的にスクリーニングした。データは選択された研究から抽出され、血栓塞栓症の部位および他の危険因子について分析された。ワクチン接種後の様々な部位における血栓塞栓症の累積発生率を明らかにするため、全てのデータを統合した。

#### 結果

最終解析には計 20 の研究が選択された。集団の平均年齢は  $48.5 \pm 15.4$  歳であった(女性-67.4%)。ワクチン接種後のイベント発生までの平均期間は  $10.8 \pm 7.2$  日であった。静脈血栓症(74.8%,214/286 例)の方が動脈血栓

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

症(27.9%,80/286 例)より頻度が高かった。脳静脈洞血栓症は静脈血栓症の最も一般的な症状であり(28.3%,81/286 例)、次いで深部静脈血栓症(19.2%,49/254 例)であった。動脈血栓に続いて虚血性脳卒中が発生した患者(8.02%,n=22/274)では、心筋梗塞がよくみられた(20.1%,n=55/274)。15.4%の患者で複数部位の血栓症が同時に認められた。大多数の患者に血小板減少症(49%)および抗血小板第 4 因子抗体(78.6%)が認められた。血栓塞栓症はほとんどが AstraZeneca 社のワクチン接種後に報告された(93.7%)。AstraZeneca 社のワクチン接種後に報告された血栓塞栓症の中では、脳静脈洞血栓症が最も多くみられた。報告された症例のうち、死亡率は 29.9%であった。

## 結論

血栓塞栓イベントは COVID-19 ワクチン接種後に発生する可能性があり、AstraZeneca 社のワクチン接種後に最も多くみられる。脳静脈洞血栓症はワクチン接種者で最もよくみられる症状である。

## はじめに

現在も進行中の COVID-19 は、主に肺を侵す多臓器疾患であり、侵された臓器に永続的な損傷をもたらす可能性がある。[1]肺病変は、軽度の肺炎から急性呼吸窮迫症候群および呼吸不全まで様々である。心臓が侵されることも多く、急性冠動脈症候群から心不全に至るまで、様々な症状がみられる。[2]COVID-19 は炎症を促進し血栓を促進する環境を作り出し、それが動脈と静脈の両方の血栓を促進する可能性がある。肺血栓塞栓症は、COVID-19 感染でみられる血栓症の中で最も頻度の高い病型の 1 つである[3]。

2

COVID-19 の重症型に対する免疫を獲得するため、世界中の科学者によって記録的な速さでいくつかのワクチンが開発されている。現在、様々な技術を用いた様々なワクチンが使用可能である(図 1)。各ワクチンは、その成分に応じて免疫を誘導する異なる機序を有している。ワクチン接種後に報告された有害事象の大半は軽微であり、注射部位の疼痛から発熱まで様々であった。COVID-19 ワクチン接種後に報告された有害事象を対象とした系統的レビューにより、大多数の患者で注射部位の疼痛、発赤、腫脹などの軽微な副作用が認められたことが明らかにされた[4]。時間の経過とともに、COVID-19 ワクチン接種後に血栓塞栓症が発生した患者に関する様々な報告が公表されている。これは AstraZeneca 社の ChAdOx1 n Cov-19 ワクチンでよくみられた。ワクチン接種に伴うリスクに関する懸念が提起された。入手可能なデータを解析したところ、報告された静脈および動脈の血栓塞栓症の発生率は、ワクチン接種日でそれぞれ 100 万人当たり 0.075 例および 0.13 例であり、一般集団における血栓塞栓症の平均リスクよりも低かった。[5]COVID-19 ワクチン接種後に血栓塞栓症が発生したとの報告は文献中に散見されるが、入手可能なデータを包括的にまとめた最新の文献はない。このトピックに関する最初の系統的レビューは、COVID-19 ワクチン接種後に報告された全ての血栓イベントに関して現在までに文献で得られている情報を照合するために実施された。

Vaccine platform	Vaccine	Developer	Efficacy	Dosing pattern	Storage
mRNA	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	95%	IM, 2 doses 3 weeks apart	-70 °C
mRNA	mRNA-1273	Moderna	94.1%	IM, 2 doses 4 weeks apart	-20 °C
Non replicating viral vector	AZD1222	Astra-Zeneca	70.4%	IM, 2 doses 12 weeks apart	2 – 8 °C
Non replicating viral vector	JNJ-78436735	Johnson & Johnson	66%	IM, 1 dose	2 – 8 °C
Non replicating viral vector	Sputnik V	Gamaleya Research institute	91.6%	IM, 2 doses 3 weeks apart	2 – 8 °C
Inactivated	CoronaVac	Sinovac	50.7%	IM, 2 doses 2 weeks apart	2 – 8 °C
Inactivated	BBIBP-CorV	Sinopharm	79.3%	IM, 2 doses 3 weeks apart	2 – 8 °C
Inactivated	BBV152	Bharat Biotech	77.8%	IM, 2 doses 4 weeks apart	2 – 8 °C
Protein subunit	NVX-CoV2373	Novavax	89.7%	IM, 2 weeks 3 weeks apart	2 – 8 °C

図 1

COVID-19 に対する使用が現在承認されている様々な種類のワクチン。

## 方法

### 検索方法

この検索戦略は、システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先報告項目(Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis)に定められたガイドラインに従って開発された。この研究は Prospective Register of Systematic Reviews に登録された。06 年 6 月と 2021 年 6 月に、ブール演算子「OR」と「AND」を使用して、「Covid-19」、「Covid」、「coronavirus」、「2019-nCoV」、「nCoV-2」、「SARS-Cov-2」、「vaccination」、「vaccine」、「thromboembolism」、「thrombosis」、「embolism」というキーワードを使用して、PubMed、Embase、Google Scholar、World Health Organization library の 4 つのデータベースで広範な電子検索を実施した。最初に選択された研究の参考文献リストは、追加の情報源としてスクリーニングされた。重複して検索された研究は全て削除された。

### 検査の選択

このレビューで選択された研究の選択基準は、一般集団における COVID-19 ワクチン接種後に報告された血栓塞栓症の全報告であった。追加の基準は、研究が英語で発表されていることと、患者データ全体が完全に抽出可能であることであった。この研究には、画像によるレビュー、システマティックレビューおよびメタアナリシスは含まれていない。選択された研究は、上記の選択基準に基づいて 2 人の著者(AM および VO)によって独立して

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

レビューされた。意見の相違は意見の一致によって解決され、必要であれば 3 人目の審査官と協議した。選択された研究の質は、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health)のケースシリーズ研究用の質評価ツールに基づき、2 名の独立した評価者によって評価された。【6】

## データの抽出

選択された研究から完全なデータを抽出し、適格基準に従って再度レビューした。その後、最終的な研究リストが作成された。選択された研究のデータは、2 人の独立したレビュー担当者によって Microsoft Excel のデータシートに抽出された。今回の研究では、COVID-19 ワクチン接種後に報告された血栓塞栓イベントに関するデータのみを抽出したため、一般集団における血栓塞栓イベントの正確な有病率を今回の研究から決定することはできない。抽出されたデータは、公表年と公表国、人口統計学的特性、接種された COVID-19 ワクチンの種類、接種後の日数、注目された血栓イベントの数など、複数の項目に分類された。様々なサブフィールドを用いて、血栓症データ及び関連する臨床検査値を、血栓症の部位(動脈/静脈)、複数部位の血栓症、血栓症の素因、抗血小板因子(PF)4 抗体の存在、D ダイマー値及びフィブリノーゲン値の形式で分類した。不一致があれば、コンセンサスにより解決された。

## 統計解析

データの解析は SPSS,version 25(IBM,Armonk,NY)を用いて行われた。Kolmogorov-Smirnov 検定を用いてデータの正規性を検定した。正規分布を示す連続データは平均値±標準偏差で示し、ノンパラメトリックデータは中央値(四分位範囲)で示した。カテゴリーデータは割合で示した。データが不均一であったため、我々は主に知見の記述的統合(メタアナリシスを行わない統合)を行うことを目的とした。

## 結果

一次キーワード検索では、計 434 件の研究が特定された。組み入れ基準を満たす計 20 の研究が最終解析のために選択され、その中にはワクチン接種後に血栓塞栓性合併症が報告された患者 286 名が含まれていた(図 2)。いずれの研究も本質的に後ろ向き研究であり、大部分は 2021 年に発表された症例報告または症例集積研究であった(補足表 1)。20 研究の内訳は、6 研究がドイツ、7,8,9,10,11,12 4 研究が米国、13,14,15,16 各 2 研究がイタリア、[17][18]英国、[19][20]デンマーク、[21][22]1 研究がフランス、[23]ノルウェー、[24]アイルランド、[25]欧州連合であった。研究対象集団の平均年齢は  $48.5 \pm 15.4$  歳であった。試験群の 67.4%が女性であった。全体では、13%の患者に血栓症発症の危険因子が認められた一方、1.1%の患者に静脈/動脈血栓症の既往が認められた(表 1)。研究コホート全体で 2 名の患者に血栓形成傾向が認められた。患者の大多数が AstraZeneca 社のワクチンを接種されており(93.7%),次いで Johnson&Johnson 社(5.6%)と Pfizer 社(0.7%)の順であった。ワクチン接種日から血栓イベントが発生するまでの平均期間は  $10.8 \pm 7.2$  日であった。

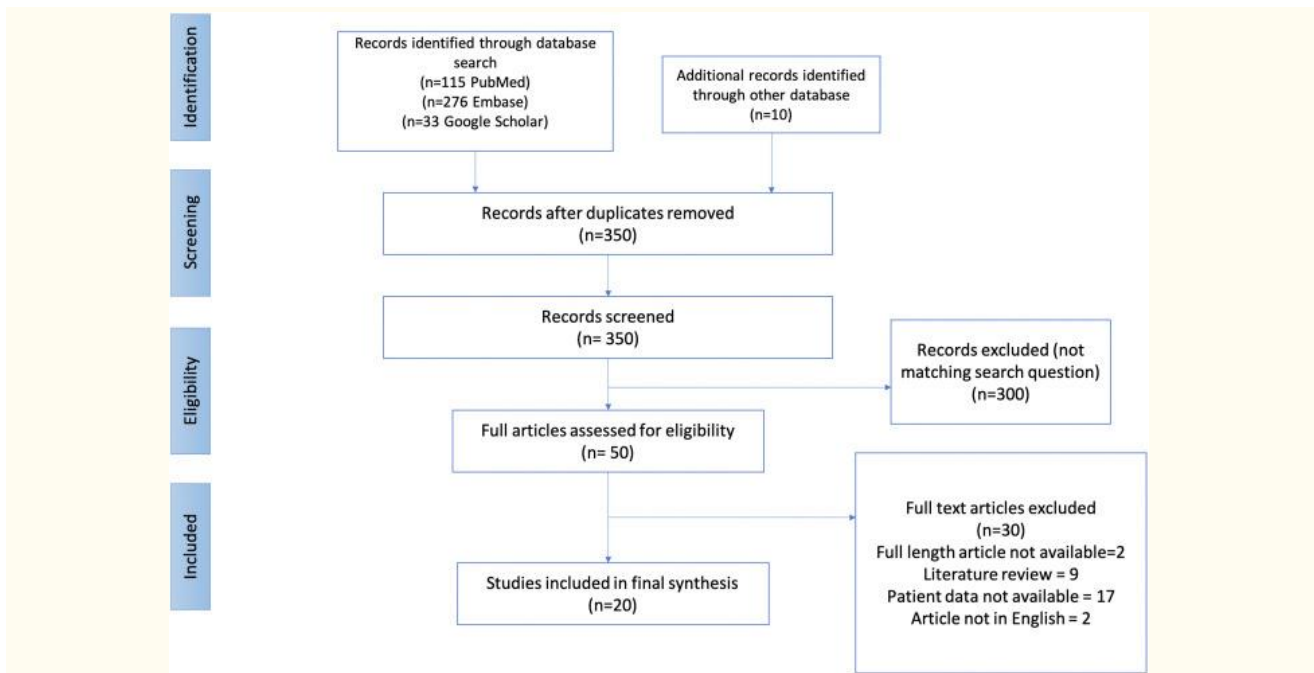


図 2

特定の研究を対象とした PRISMA フローチャート PRISMA:システマティックレビューおよびメタアナリシスのための優先報告項目

表 I

COVID-19 ワクチン接種後に血栓イベントが発生した患者のベースラインの人口統計学的特性

5

特徴	対象とした試験の数 (n=20)	血栓イベント総数に基づく併合発生率 (n=286)
年齢、歳	19	48.5±15.4
女性	16	87/129(67.4)
血栓症の既往	17	1/89(1.1)
血栓症の危険因子(OCP の使用 /HRT)	18	16/116(13.8)
既知の栓友病	20	2/286(0.6)
COVID ワクチン接種		
AstraZeneca	16	268/286(93.7)
Johnson&Johnson 社	3	16/286(5.6)
Pfizer 社	2	2/286(0.7)
ワクチン接種後の事象発現時刻(日)	18	10.8±7.2
治療		
UFH/LMWH 比	7	20/38(52.6)

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

特徴	対象とした試験の数 (n=20)	血栓イベント総数に基づく併合発生率 (n=286)
非ヘパリン系抗凝固薬[a]	5.	13/32(40.6)
ステロイド	5.	13/31(41.9)
IVIg	6	16/36(44.4)
死亡	19	43/144(29.9)

[別のウィンドウで開く](#)

年齢およびワクチン接種後の事象発現時間は平均±SD で示す。残りの数値は全て百分率で表される。

HRT(ホルモン補充療法);OCP(経口避妊薬)。

[a]ヘパリン以外の抗凝固薬には、フォンダパリヌクスやアルガトロバンなどがある。

研究コホートでは、静脈血栓症の方が動脈血栓症よりも多くみられた(74.8%対 27.9%)。動脈血栓症の患者では、心筋梗塞が最も多くみられた(20.1%)。虚血性脳卒中(8.02%)および末梢動脈血栓症(1.4%)は研究群の方が少なかった(表 II)。COVID-19 ワクチン接種後の患者における静脈血栓症の最も一般的な症状は脳静脈洞血栓症(CST)であり(28.3%),次いで深部静脈血栓症(19.2%)であった。肺血栓塞栓症および内臓静脈血栓症もそれぞれ 15.7%および 13.6%の患者で認められた。内臓静脈血栓症の患者では、門脈および腸間膜静脈血栓症が認められた。公表された研究の中では、Pottegard らが最も多くの血栓イベント(n=142)を報告しており、そのうち心筋梗塞(n=52)が最も多く、次いで深部静脈血栓症(n=22)であった(補足表 2)。その他の部位の血栓症(部位不明)が患者の 17%に認められた。この集団では、COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種から 10 日後に 1 人の患者が結膜充血、眼窩後部痛、および複視を訴えて受診した。別の患者では、ワクチン接種の 30 分後に突然胸痛が発現し、下壁心筋梗塞を示唆する心電図の変化が認められた。冠動脈造影では主要冠動脈の遠位部に血栓による閉塞が認められた[14]。試験群の 15.4%で複数部位の血栓が同時に認められた。ワクチン接種後に血栓塞栓症を発症した患者のうち、49%で血小板減少症が認められた。大多数の患者(78.6%)に PF4 に対する抗体が認められた。9 件の研究から、血栓塞栓症を呈した患者における D ダイマーおよびフィブリノーゲン濃度に関するデータが得られた(表 II)。D ダイマー値は有意に上昇し、平均値は 36.8±31.1 mg/L であった。フィブリノーゲン濃度もこれらの患者では常に低く、平均最低値は 1.5±0.28 g/L であった。

## 表 II

COVID-19 ワクチン接種後の患者に動脈および静脈血栓症の発生率が認められた

血栓イベント	対象とした試験の数 (n=20)	ワクチン接種後に発生した血栓塞栓症の総数ごとの併合発生率(n=286)
動脈血栓症		
心筋梗塞	19	55/274(20.1)
虚血性脳卒中	19	22/274(8.02)
末梢動脈血栓症	16	3/220(1.4)

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

血栓イベント	対象とした試験の数 (n=20)	ワクチン接種後に発生した血栓塞栓症の総数ごとの併合発生率(n=286)
静脈血栓症		
肺血栓塞栓症	20	45/286(15.7)
深部静脈血栓症	18	49/254(19.2)
脳静脈洞血栓症	20	81/286(28.3)
内臓静脈血栓症[a]	20	39/286(13.6)
その他の部位の血栓症 [b]	17	42/247(17)
多部位の血栓症	17	39/253(15.4)
血小板減少症	18	126/257(49)
抗 PF 4 抗体	15	81/103(78.6)
D ダイマー、mg/L	9 点	36.8±31.1
フィブリノーゲンの最低 値、g/L	9 点	1.5±0.28

[別のウィンドウで開く](#)

D ダイマーおよびフィブリノーゲンを除き、全てのデータは百分率で表し、D ダイマーおよびフィブリノーゲンは平均±SD で表す。

[a]内臓静脈血栓症には門脈および腸間膜静脈血栓症が含まれる。

[b]1 例に上眼窩静脈の血栓症が認められた。

血栓塞栓イベントは、AstraZeneca 社の ChAdOx1 n Cov-19 ワクチンの接種後に最も多く報告された(93.7%)(表 III)。血栓症の部位では、脳静脈洞(25.3%)が最も多く、次いで冠動脈(20.1%)であった。AstraZeneca 社のワクチン接種後に、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症がそれぞれ 14.9%および 16.4%に認められた。Pfizer 社製ワクチンの接種後に報告された血栓塞栓症(n=3)は最も少なく、心筋梗塞、肺血栓塞栓症、および CST が各 1 例に認められた。AstraZeneca 社の ChAdOx1 n Cov-19 ワクチンの接種後に両側性の上眼静脈血栓症を発症した患者が 1 人いたが、これは非常にまれな症状である。

### 表 III

COVID-19 ワクチンの接種を受けた患者における様々な部位での動脈および静脈血栓症の発生率

血栓イベント	AstraZeneca 社(n=268)	J&J(n=16)	Pfizer(2 例)
動脈血栓症			
心筋梗塞	54	0	1

血栓イベント	AstraZeneca 社(n=268)	J&J(n=16)	Pfizer(2 例)
虚血性脳卒中	20	0	0
末梢動脈血栓症	2	1	0
静脈血栓症			
肺血栓塞栓症	40	4	1
深部静脈血栓症	44	5	0
脳静脈洞血栓症	68	12	1
内臓静脈血栓症[a]	36	2	0
その他の部位の血栓症[b]	42	0	0
多部位の血栓症	31	8	1
血小板減少症	110	16	1
抗 PF 4 抗体	69	12	なし

[別のウィンドウで開く](#)

AstraZeneca,Oxford-AstraZeneca ワクチン;j&j,Johnson and Johnson ワクチン;Pfizer,Pfizer mRNA ワクチン。

[a]内臓静脈血栓症には門脈および腸間膜静脈血栓症が含まれる。

[b]1 例に上眼窩静脈の血栓症が認められた。

ワクチン接種後に血栓塞栓症を発症した患者は、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン(UFH/LMWH)による治療を受けていることが多かった(52.6%)。一部の患者(40.6%)にはアルガトロバンやフォンダパリヌクスなどの非ヘパリン系抗凝固薬も投与されていた。経口または静注ステロイドが患者の 41.9%に投与された一方で、静注免疫グロブリンが 44.4%に使用された(表 I)。血栓塞栓症を呈した患者のうち 29.9%に死亡が認められ、死亡は全て入院中に発生した。

## 討論

今回の系統的レビューの目的は、COVID-19 ワクチン接種後に報告された血栓塞栓イベントを評価することであり、この種のものとしては初めての試みである。報告されているワクチン接種後の血栓塞栓症の症例は、主に若年患者(平均年齢 48.5 歳)であり、女性に多くみられた。COVID-19 ワクチン接種後の有害事象に関する世界保健機関(World Health Organization:WHO)の大規模な警戒データベースでも、女性の方が多いことが示されている[5]。全患者が COVID-19 ワクチンの 1 回目の接種を受けていたが、一部の患者は両方の接種を受けていた。大多数の患者には血栓塞栓症の既往も血栓症の危険因子も認められなかった。AstraZeneca ChAdOx1 nCov-19 は最も多く接種されていたワクチンであった。患者はワクチン接種後早期に血栓塞栓症を発症した(平均 10.8 日)。



ワクチン接種後には、動脈血栓症よりも静脈血栓症の方が多くみられた。静脈血栓症群では、海綿静脈洞血栓症が最も多くみられ、次いで深部静脈血栓症であった。これは WHO の VigiBase(global database for individual case safety reports)[5]で示された所見とは対照的であり、静脈血栓症群では肺血栓塞栓症(18%)と深部静脈血栓症(17.7%)が多くみられた。CST の発生率は VigiBase で 0.9%であり、極めて低い値であった。これは今回の研究で注目された CST の高い発生率とは対照的であった。筆者らの研究では、少数の患者(13.6%)に内臓静脈血栓症も認められたが、この集団は VigiBase では明確に定義されていなかった。著者らの研究では、動脈血栓群では心筋梗塞が最も多くみられ、虚血性脳卒中がそれに続いた。一方、WHO VigiBase では、虚血性脳卒中(34.3%)の方が心筋梗塞(12.7%)よりも多く認められた[5]。これらの患者における心筋梗塞は、de novo 冠動脈血栓またはワクチンに対する交感神経系のストレス反応に続発する脆弱なプラーク破裂の結果である可能性があることに留意する必要がある。しかし、正確な機序を同定することは困難であり、同じ機序に関するデータはほとんどの研究で得られていない。筆者らの研究では、少数の患者に末梢動脈血栓症が認められ、急性四肢虚血の特徴が認められた。患者 2 名に血栓性血小板減少症が認められたが、いずれの主要血管床にも血栓症の証拠は認められなかった。著者らの研究集団の約 6 分の 1 で 2 カ所以上の血栓症の併発が認められ、全身性の凝固亢進状態の存在が示唆された。血栓症の併発率は VigiBase の方がはるかに低く、2.4%の患者が多部位の血栓症を報告した。

動脈および静脈の血栓イベントはいずれも AstraZeneca 社の ChAdOx1 n Cov-19 ワクチンの接種後に最も多くみられたが、Pfizer 社のワクチンの接種後には血栓イベントの発生は最も少なかった。VigiBase では、AstraZeneca 社のワクチンで静脈血栓イベントが最も多く発生したのに対し、Pfizer 社のワクチンでは投与後に動脈血栓イベントが有意に多く発生し、なかでも脳卒中が最も多くみられた。今回の研究では、AstraZeneca 社のワクチン接種後に最も多くみられた症状は脳静脈血栓症であり、次いで MI であった。しかしながら、VigiBase では、AstraZeneca 社のワクチンと脳卒中および肺塞栓症との関連が最も多く認められた。この差は、症例の報告やワクチン接種と血栓塞栓症との因果関係の判定にばらつきがあることに起因している可能性がある。Pfizer 社製ワクチンの接種には、高い割合で脳卒中(動脈血栓イベント全体の約半数)との関連が認められた。これは、Pfizer 社製ワクチンの接種後に脳卒中イベントが認められなかった我々の研究とは対照的であった。複数部位の血栓症についても、今回の研究では AstraZeneca 社のワクチンを使用した方が発生率が高かったが、VigiBase では Moderna 社のワクチンを使用した場合に血栓症の併発率が最も高かった(2.4%)。血栓イベント発生までの期間は、VigiBase で報告された全ワクチンで同程度であり、今回の研究で示された期間よりも短かった(中央値は 3.5 日 vs.9.6 日)。

血栓症を呈した患者のかなりの割合で血小板減少症も認められた。これらの患者では、D ダイマーの上昇とフィブリノーゲン濃度の低下も認められた。ワクチン接種後の血栓塞栓症と血小板減少症との関連を説明する複数の仮説が提唱されている。血小板減少症および D ダイマーの上昇を伴う血栓塞栓イベントの発生率は、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の臨床像と酷似している。HIT は、ヘパリン PF4 複合体に対する病原性抗体の産生によって媒介されるが、この複合体は血小板からより多くの PF4 を放出し、凝固亢進状態をもたらす[27]。ワクチン接種後に血栓塞栓症を発症した患者の大多数は、抗 PF4 抗体を有していた。事象の大半は AstraZeneca 社製ワクチンの接種後に認められたことから、ワクチン成分と抗 PF4 抗体の産生との間に何らかの病因的関連性が存在すると考えられる。AstraZeneca 社のワクチンは、ベクターとしてアデノウイルスを含むこ

とが知られている。負に帯電したアデノウイルス粒子は、正に帯電した PF4 に結合し、免疫原性複合体(ヘパリン PF4 複合体に類似)を形成して、さらなる血小板活性化と広範な血栓症を引き起こすという説が提唱されている[28]。これはワクチン誘発性血栓性血小板減少症(vaccine-induced thrombotic thrombolytic syndrome: VITT)と呼ばれている。核酸が PF4 と複合体形成できるため、ワクチン中に存在する可能性のある遊離アデノウイルス DNA 粒子も VITT を沈殿させることができる。【29】コクサッキーとアデノウイルス受容体を用いて、アデノウイルス粒子と血小板の間に直接的な相互関係がある可能性がある。【30】アデノウイルス粒子が血小板に結合すると、血小板が活性化されて PF4 が放出され、凝固カスケードが活性化されて血栓が形成される。【31】[32] ワクチン接種後に産生される Sars-Cov-2 スパイク蛋白に対する抗体と PF4 との交差反応性も、血小板減少および血栓イベントの潜在的機序として仮説が立てられている。【33】コードされているスパイク蛋白の種類は、mRNA ワクチン(Pfizer 社および Moderna 社), Ad26.COV2 ベクターワクチン(Johnson&Johnson 社), および AZD1222 ワクチン(AstraZeneca 社)の間で異なる。【34】[35]これが、異なるワクチンの接種後に血栓イベントにばらつきがみられる理由である可能性がある。AZD1222 ワクチンの接種後に Antiadenoviral 抗体が産生されるが、この抗体が血小板と交差反応して VITT を引き起こす可能性がある【36】。しかし、この仮説を証明するにはさらなる研究が必要である。

COVID-19 ワクチンを血栓塞栓症の原因病原体として迅速に認識することが必要である。COVID-19 ワクチンへの曝露後に血栓症、血小板減少、および PF4 抗体陽性を呈した患者は、VITT を受けている可能性が高い。【37】血算、末梢血塗抹標本、D ダイマー値、フィブリノーゲン値を用いたさらなる評価に加え、画像検査による血栓症の評価も必須である。血栓症の考えられる機序は免疫介在性損傷であるため、第 1 選択の管理として免疫グロブリン静注(IVIg)およびステロイドが推奨される。血小板輸血は血栓症をさらに促進する可能性があるため、血小板輸血と同様にヘパリンおよびヘパリン関連抗凝固薬の使用は避けることが望ましい。アルガトロバンのようなヘパリン以外の抗凝固薬が望ましい。今回の研究では、ワクチン接種後に血栓症を発症した患者のうち有意な割合の患者が UFH/LMWH による治療を受けた一方で、他の患者にはアルガトロバンとフォンダパリヌクスが投与された。急性期にはステロイドおよび IVIg も使用された。迅速な認識と早期の管理にもかかわらず、かなりの割合の患者が播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症する可能性があり、広範な血栓症と出血を同時に引き起こし、結果として死に至る。今回の患者コホートでは、COVID-19 ワクチン接種後に DIC を発症した患者が 19 例報告された。したがって、これらの患者では早期発見と管理が転帰の重要な決定因子となる。

COVID-19 ワクチン接種後に血栓塞栓イベントの発生率が認められたにもかかわらず、ワクチン接種に伴う便益はリスクの何倍も高い。さらに、COVID-19 ワクチン接種後に血栓イベントが発生するリスクは、一般集団における血栓症のリスクとほぼ同程度である。したがって、主に AstraZeneca 社のワクチンに関連する血栓塞栓症のリスクは最小限であるため、COVID-19 ワクチンの接種を妨げるべきではない。小規模コホートにおいてこれらの事象を効果的に管理するためには、ワクチン接種に関連する合併症を理解することが重要である。一般集団における免疫の発達は現在のニーズであり、現在進行中の COVID-19 パンデミックを抑制および制御する唯一の方法であると考えられる。

今回の研究には固有の限界がある。第一に、ワクチン接種と血栓塞栓症との因果関係を示唆する確かなエビデンスがないことである。しかし、これらの患者では血栓塞栓症の危険因子がなかったことに加え、この 2 つの事

象の間に時間的な関連性が認められたことから、この関連性が示唆される。したがって、今回の研究結果の解釈には注意が必要である。第二に、抽出されたデータは主に散発的な症例報告と症例集積研究からのものである。これにより、現在の知見を社会全体に一般化することが妨げられる。第三に、報告されているデータの大半は欧米からのものであるが、世界の他の地域からのデータは不足している。これが他地域からの有害事象の報告不足によるものか、実際に民族的な差が存在することによるものかを評価する必要がある。また、mRNA ワクチン投与後の有害事象に関するデータも少ない。mRNA ワクチン接種後に有害作用がみられた場合は、その評価のために長期のフォローアップ研究が必要である。最後に、WHO の VigiBase はデータセットが膨大であり、結果を歪める可能性が高かったため、今回の研究には含まれなかった。さらに、個々の症例に関するデータも提示されなかった。WHO VigiBase のみに報告され、他の地域では公表されなかった多くの症例が、今回の解析では見逃された可能性がある。これら全ての要因を考慮すると、COVID-19 ワクチン接種のベネフィットは、それに伴う軽微なリスクを確実に上回ると考えられる。しかし、臨床医がこれらのワクチンを効果的に管理できるようにするためには、これらのワクチンに関連する合併症を理解して研究することも同様に重要である。

## 結論

---

血栓塞栓症は COVID-19 ワクチン接種後に発生する可能性があり、AstraZeneca 社のワクチン接種後に最も多くみられる。脳静脈血栓症は報告された血栓塞栓症症例の中で最もよくみられる症状である。COVID-19 ワクチン接種によるこのまれな有害作用を管理するには、迅速な認識と治療の早期開始が鍵となる。

## 脚注

---

A.M.と V.O は等しく投稿され、最初のオーサーシップを共有する。

利益相反:著者らは利益相反がないことを宣言している。

資金提供:本研究は、資金提供機関、商業部門または非営利部門から特定の助成金を受けたわけではない。

## 付録

---

### 補足表 1

最終解析のために選択された試験のベースラインの詳細

SL No.	Date of publication	First Author	Type of study	Region of study	Number of thrombotic events	Age (years)	Covid-19 vaccine	Duration post vaccination (days)
1.	19/05/21	Gras-Champel et al. <sup>23</sup>	Retrospective	France	27	53.4	AZ	11
2.	16/04/21	Scully et al. <sup>19</sup>	Retrospective	UK	22	46	AZ	12
3.	09/04/21	Schultz et al. <sup>24</sup>	Retrospective	Norway	5	40.8	AZ	8.4
4.	09/04/21	Greinacher et al. <sup>7</sup>	Retrospective	Germany	11	36	AZ	9.3
5.	25/05/21	Ryan et al. <sup>25</sup>	Retrospective	Ireland	1	35	AZ	14
6.	20/04/21	Blauenfeldt et al. <sup>21</sup>	Retrospective	Denmark	1	60	AZ	7
7.	22/05/21	Graf et al. <sup>8</sup>	Retrospective	Germany	1	29	AZ	14
8.	20/05/21	Althaus et al. <sup>9</sup>	Retrospective	Germany	8	40	AZ	10.4
9.	10/05/21	Ciccone et al. <sup>17</sup>	Retrospective	Italy	11	47.9	AZ/PZ	9
10.	04/05/21	Yocum et al. <sup>13</sup>	Retrospective	USA	1	62	J&J	37
11.	10/05/21	Tajstra et al. <sup>14</sup>	Retrospective	USA	1	86	PZ	1
12.	30/04/21	Shay et al. <sup>15</sup>	Retrospective	USA	3	45	J&J	9
13.	05/05/21	Pottegard et al. <sup>22</sup>	Retrospective	Denmark	142	NA	AZ	NA
14.	30/04/21	See et al. <sup>16</sup>	Retrospective	USA	12	35	J&J	8.8
15.	09/04/21	Tobaiqy et al. <sup>26</sup>	Retrospective	Europe	28	77.5	AZ	NA
16.	10/04/21	Wolf et al. <sup>10</sup>	Retrospective	Germany	3	35	AZ	6
17.	11/04/21	D'agostino et al. <sup>18</sup>	Retrospective	Italy	1	54	AZ	12
18.	28/04/21	Tiede et al. <sup>11</sup>	Retrospective	Germany	5	55	AZ	8.4
19.	01/05/21	Bayas et al. <sup>12</sup>	Retrospective	Germany	1	55	AZ	10
20.	20/04/21	Mehta et al. <sup>20</sup>	Retrospective	UK	2	29	AZ	7.5

別のウィンドウで開く

AZ,AstraZeneca vaccine,J&amp;J,Johnson and Johnson vaccine,PZ,Pfizer mRNA ワクチン。

## 補足表 2

個々の試験における血栓イベントの発生率と発生部位

SL No.	First Author	Covid-19 vaccine	MI	Stroke	Peripheral thrombosis	PTE	DVT	CST	Splanchnic thrombosis
1.	Gras-Champel et al. <sup>23</sup>	AZ	0	0	NA	0	NA	11	17
2.	Scully et al. <sup>19</sup>	AZ	1	2	NA	4	1	13	2
3.	Schultz et al. <sup>24</sup>	AZ	0	0	NA	0	NA	4	1
4.	Greinacher et al. <sup>7</sup>	AZ	0	0	0	3	1	9	3
5.	Ryan et al. <sup>25</sup>	AZ	0	0	0	0	0	0	0
6.	Blauenfeldt et al. <sup>21</sup>	AZ	0	1	1	0	0	0	0
7.	Graf et al. <sup>8</sup>	AZ	0	0	0	0	0	1	1
8.	Althaus et al. <sup>9</sup>	AZ	0	0	0	3	1	5	0
9.	Ciccone et al. <sup>17</sup>	AZ/PZ	0	0	0	3	1	11	5
10.	Yocum et al. <sup>13</sup>	J&J	0	0	0	0	0	0	0
11.	Tajstra et al. <sup>14</sup>	PZ	1	0	0	0	0	0	0
12.	Shay et al. <sup>15</sup>	J&J	0	0	1	1	2	0	1
13.	Pottegard et al. <sup>22</sup>	AZ	52	16	0	21	22	7	5
14.	See et al. <sup>16</sup>	J&J	NA	NA	NA	3	3	12	2
15.	Tobaiqy et al. <sup>26</sup>	AZ	0	0	0	6	18	1	0
16.	Wolf et al. <sup>10</sup>	AZ	0	0	0	0	0	3	0
17.	D'agostino et al. <sup>18</sup>	AZ	1	0	0	1	0	1	1
18.	Tiede et al. <sup>11</sup>	AZ	0	2	1	1	0	1	1
19.	Bayas et al. <sup>12</sup>	AZ	0	1	0	0	0	0	0
20.	Mehta et al. <sup>20</sup>	AZ	0	0	0	0	0	2	0

別のウィンドウで開く

## 参考文献

1. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Mani A. COVID-19 and cardiac health: A review. 2021. <https://www.j-pcs.org/article.asp?issn=2395-5414>
3. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020;41:1858. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Kaur R.J., Dutta S., Bhardwaj P., et al. Adverse events reported from COVID-19 vaccine Trials: a systematic review. *Indian J Clin Biochem*. 2021;36:427–439. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Smadja D.M., Yue Q.-Y., Chocron R., et al. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from Vigibase. *Eur Respir J*. 2021;58:2100956. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Study quality assessment tools | NHLBI, NIH. 2021. <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
7. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T.E., et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:2092–2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Graf T., Thiele T., Klingebiel R., et al. Immediate high-dose intravenous immunoglobulins followed by direct thrombin-inhibitor treatment is crucial for survival in Sars-Covid-19-adenoviral vector vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia VITT with cerebral sinus venous and portal vein thrombosis. *J Neurol*. 2021;268:4483–4485. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Althaus K., Möller P., Uzun G., et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2- vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica*. 2021;106:2170–2179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Wolf M.E., Luz B., Niehaus L., et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after “COVID-19 vaccine AstraZeneca” exposure. *J Clin Med*. 2021;10:1599. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Tiede A., Sachs U.J., Czwalińska A., et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccine. *Blood*. 2021;138:350–353. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Bayas A., Menacher M., Christ M., et al. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *Lancet*. 2021;397:e11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Yocum A., Simon E.L. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVID-19 vaccination. *Am J Emerg Med*. 2021;49:441.e3–441.e4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Tajstra M., Jaroszewicz J., Gąsior M. Acute coronary tree thrombosis after vaccination for COVID-19. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:e103–e104. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Shay D.K., Gee J., Su J.R., et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine — United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:680–684. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. See I., Su J.R., Lale A., et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COVID-19 vaccination, march 2 to April 21, 2021. *JAMA*. 2021;325:2448–2456. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Ciccone A., Zanotti B. The importance of recognizing cerebral venous thrombosis following anti-COVID-19 vaccination. *Eur J Intern Med.* 2021;89:115–117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. D'Agostino V., Caranci F., Negro A., et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11:285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Mehta P.R., Apap Mangion S., Bengler 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Blauenfeldt R.A., Kristensen S.R., Ernstsen S.L., 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.* 2021;19:1771–1775. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Pottegård A., Lund L.C., Karlstad Ø., et al. Arterial events, venous thromboembolism, thrombocytopenia, and bleeding after vaccination with Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in Denmark and Norway: population based cohort study. *BMJ.* 2021;373:n1114. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Gras-Champel V., Liabeuf S., Baud M., et al. Atypical thrombosis associated with VaxZevria® (AstraZeneca) vaccine: data from the French Network of regional pharmacovigilance centres. *Therapies.* 2021;76:369–373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Schultz N.H., Sjørvoll I.H., Michelsen A.E., et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384:2124–2130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Ryan E., Benjamin D., McDonald I., et al. AZD1222 vaccine-related coagulopathy and thrombocytopenia without thrombosis in a young female. *Br J Haematol.* 2021;194:553–556. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Tobaiqy M., Elkout H., MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to EudraVigilance database. *Vaccines (Basel)* 2021;9:393. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Arepally G.M. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129:2864–2872. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Soo-Yeon K., Whi-An K., Seung-Pil S., et al. Electrostatic interaction of tumor-targeting adenoviruses with aminoclay acquires enhanced infectivity to tumor cells inside the bladder and has better cytotoxic activity. *Drug Deliv.* 2018;25:49–58. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Jaax M.E., Krauel K., Marschall T., et al. Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. *Blood.* 2013;122:272–281. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Gupalo E., Buriachkovskaia L., Othman M. Human platelets express CAR with localization at the sites of intercellular interaction. *Virology.* 2011;8:456. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Jin Y.-Y., Yu X.-N., Qu Z.-Y., et al. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep.* 2014;9:370–374. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Stone D., Liu Y., Shayakhmetov D., et al. Adenovirus-platelet interaction in blood causes virus sequestration to the reticuloendothelial system of the liver. *J Virol.* 2007;81:4866–4871. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google](#)

[Scholar](#)]

33. Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein and Anti-Platelet Factor 4 Antibody Responses Induced by COVID-19 Disease and ChAdOx1 nCov-19 vaccination. 2021. <https://www.researchsquare.com>
34. Corbett K.S., Edwards D.K., Leist S.R., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586:567–571. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Rinke B., Lucy R., van der Lubbe J.E.M., et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *NPJ Vaccines*. 2020;5:91. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Barrett J.R., Belij-Rammerstorfer S., Dold C., et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2021;27:279–288. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Long B., Bridwell R., Gottlieb M. Thrombosis with thrombocytopenia syndrome associated with COVID-19 vaccines. *Am J Emerg Med*. 2021;49:58–61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

---

Articles from *Annals of Vascular Surgery* are provided here courtesy of **Elsevier**