

Cerebral Venous Thrombosis Developing after COVID-19 Vaccination: VITT, VATT, TTS, and More

COVID-19 ワクチン接種後に発生する脳静脈血栓症:VITT,VATT,TTS など

Giuseppe Lippi ,Emmanuel J. Favaloro

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0041-1736168>

抄録

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)の感染拡大を防止または制限するために世界的に多大な努力が払われているにもかかわらず、2019 年の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックの発生は、依然として実質的に阻止できないようである。他の多くの感染症と同様に、現在では COVID-19 ワクチン接種がウイルス伝播の抑制、特に入院、集中治療の必要性、および致死性の転帰の回避に極めて重要となっている。それでも、他のワクチンと同様に、COVID-19 ワクチン接種にも副作用が全くないわけではない。COVID-19 ワクチン接種後に報告された有害事象の中で特に強調されているのは、血栓性合併症の有無にかかわらず、予想外に多くの血小板減少症エピソードが発生したことであり、特にアデノウイルスベースの COVID-19 ワクチンの接種者で顕著である。VITT(vaccine-induced thrombocytosis and thrombosis)と呼ばれるこの新しい症候群は、若年女性に多くみられる「非定型」血栓(特に脳静脈[洞]血栓[CVT])を含む特異的な臨床像に加えて、3 つの典型的な臨床検査値異常(血小板数低値[$150 \times 10^9/L$ 未満],血漿中 D ダイマー値上昇[0.5 mg/L 超],ELISA 法による抗 PF 4(血小板因子 4)抗体検査陽性)の存在を特徴とし、それによって診断される。VITT の早期診断と管理には、臨床医と検査専門家の双方がこれらの重要な異常を適時に特定することが不可欠である。なぜなら、VITT の転帰は、重症患者の半数以上で致死性となる可能性があるからである。したがって、この narrative review の目的は、VITT およびその他の COVID-19 ワクチン関連の血小板減少症の疫学、発生機序、臨床的特徴、および臨床検査上の特徴をここでレビューすることである。

Keywords

SARS-CoV-2 - COVID-19 - platelets - thrombosis – vaccine

SARS-CoV-2-COVID-19-血小板血栓症ワクチン

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)の感染拡大を防止または制限するための多大な努力が行われているにもかかわらず、2019 年に発生した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックは、依然として実質的に阻止できないようである。他の多くの感染症ですでにみられるように、[1]COVID-19 ワクチン接種は、ウイルスの拡散を制限する上で、特に世界中で入院、集中治療の必要性、死亡を回避する上で、極めて重要かつ中心的な役割を果たしている。[2]しかしながら、他のほとんどの治療法と同様に、ワクチン接種にも副作用や有害事象(典型的には部位[局所、全身]および重症度[軽度、中等度、重度]で分類される)が全くないわけではない。[3]

*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。

COVID-19 ワクチン接種のすぐ近くで非定型脳静脈血栓症の症例が突然発生したことが、Greinacher ら[4]と Schultz ら[5]によってほぼ同時に報告された。どちらの文献でも、AstraZeneca 社の ChAdOx1(Vaxzevria)ワクチンを接種した一般的な若年女性で血栓症(CVT)の負荷が予想外に高かったことが報告された。これらの症例集積研究(それぞれ 11 例と 5 例)では、死亡率(それぞれ 55%と 60%)と合併症発生率の両方が高かった。2021 年 5 月末時点での症例のレビューでは、その後の文献で 40%近く(79 例中 31 例)の致死率が確認されている[6]。

その後、この症候群に対して TTS(thrombotic thrombolysis syndrome)や VATT(vaccine associated thrombosis with thrombolysis)など、多数の重複する定義が複数の組織から提示されている[6]が、「vaccine-induced immune thrombotic thrombolysis(VITT)」という用語が主に選択されたようである。この用語の重要な要素としては、急性血栓症、血小板減少(通常は血小板数が $150 \times 10^9/L$ 未満)、D ダイマー値の上昇に加えて血小板因子 4 抗体の ELISA(酵素結合免疫吸着測定法)検査で陽性となることなどがあり、これらはいずれも COVID-19 ワクチンの接種直後(典型的には 15-20 日以内)に出現する[7](表 1)。

表 1 アデノウイルスをベースとした COVID-19(coronavirus disease 2019)ワクチン接種者におけるワクチン誘発性血小板減少症および血栓症(VITT)の主な臨床所見および臨床検査所見

略語:COVID-19, coronavirus disease 2019; PF4, 血小板因子 4。

偽血小板減少症の潜在的な原因が除外されれば[8], COVID-19 ワクチン接種直後に発生する血栓症、血小板減少症、および D ダイマーの上昇の組合せが、これらの患者を VITT のエピソードがある可能性のある患者として同定する上での鍵となる。CVT の臨床徴候と症状の大半は、新たな重度の頭痛の発症であり、通常の鎮痛薬では緩和できず、しばしば霧視、悪心または嘔吐、構音障害、脱力、眠気、さらには痙攣発作を伴う[9]。一部の患者では、息切れ、胸痛または腹痛、下肢の腫脹などの追加症状がみられることもあり、これらの症状は肺動脈血栓症、内臓静脈血栓症、深部静脈血栓症などのさらなる血栓症と関連している可能性がある。

Pomara らによる 2 例の VITT 症例の死後分析では、VITT が壊滅的な影響を及ぼす可能性があることが詳細に報告されている[10]。両症例の主な特徴は、一方では門脈、脾静脈、上腸間膜静脈、もう一方では上矢状静脈洞を特に侵す大きな血栓であった。顕微鏡所見では、複数の臓器の微小循環内に血栓性血管閉塞が認められ、炎症性浸潤も同時に認められた。小～中サイズの血管の内皮層には血小板凝集もびまん性に認められ、血管腔内の骨髄成分による血小板貪食の徴候を伴っていた。VITT で死亡した別の 2 名の剖検例とアルトハウスら[11]が実施した剖検例では、様々な臓器に動脈と静脈の両方の血栓が認められ、大脳洞の完全な血栓閉塞、両側性肺塞栓、フィブリンと血小板を含むヒアリン血栓による糸球体毛細血管の閉塞が認められた。

VITT およびその他のワクチン関連血小板減少症の疫学

VITT の疫学像はまだほとんど解明されていないが、AstraZeneca 社のアデノウイルスベースのワクチンと Pfizer 社の mRNA ベースのワクチンの両方を接種した人を対象としたスコットランドの集団ベース研究において、ワクチン関連血小板減少症とワクチン関連特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の両方の発生頻度が評価された[12]。血小板減少症の累積発生リスクは、ワクチン接種から 0～6 日後に AstraZeneca 社(Pfizer 社ではない)のワクチン接種者の方が接種を受けていない人より有意に高いことが明らかにされた(相対リスク、2.8;95%CI, 1.39-5.167)。

*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。

一方、ITP の累積発生リスクは 4.6~14.1 であり、ワクチン接種から 7~27 日後に AstraZeneca 社(Pfizer 社ではない)のワクチン接種者の方が接種を受けていない人より高かった。全体では、ITP の発生率は AstraZeneca 社のワクチン 100,000 接種当たり 1.13 例(95%CI:0.62-1~0.63)であった。血栓症のリスクに関しては、AstraZeneca 社のワクチンを接種した 16~59 歳の被験者において、CVT を伴う静脈(+19~+71)および動脈(+11~+232)の両方で血栓イベントの過剰が記録されたが、Pfizer 社のワクチンを接種した全被験者と同様に、より高齢の被験者においてもそのような過剰リスクは明らかではなかった。いずれのワクチン接種者においても、出血性イベントによる負担に大きな差は認められなかった。

欧州のデータを対象とした最近の解析では、AstraZeneca 社のワクチン接種者における血小板減少の発生リスクは 100 万回当たり 151 例(これに対して Pfizer 社のワクチン接種者では 100 万回当たり 33 例)であり、一方で脳/内臓の血栓エピソードまたは死亡の発生リスクはそれぞれ 100 万回当たり 30 例および 5 例(これに対して Pfizer 社のワクチン接種者では 100 万回当たり 4 例および 0.4 例)であったと結論された。[13]VITT に関する重要なエビデンスが別の研究でも提示されており、この研究では、ドイツで COVID-19 ワクチン接種の直近で診断された脳血管の有害事象 62 件(うち 45 件が CVT)を検討したところ、いくつかの重要な要素が明らかにされた。第一に、AstraZeneca 社のワクチンを接種された患者では 53 件の事象が記録され、Pfizer 社のワクチンを接種された患者では 9 件、Moderna 社のワクチンを接種された患者では 0 件であった。一般集団における CVT の全体的な有病率が一般的に 100,000 人-月当たり 0.02~0.15 であることを考慮すると、最初のワクチン接種から 1 か月以内の CVT の発生率は、全ワクチンで 100,000 人-月当たり 0.55(95%CI,0.38-0~0.78)と推定され、AstraZeneca 社では 100,000 人-月当たり 1.52(95%CI,0.00-2~0.21)に増加したが、Pfizer 社では 100,000 人-月当たり 0.11(95%CI,0.03-0~0.29),Moderna 社では 100,000 人-月当たり 0.00(95%CI,0.00-1~0.48)と低かった。AstraZeneca 社のワクチンの補正後発生率比は、mRNA ベースのワクチンと比較して 10 倍近く高く(9.68;95%信頼区間、3.46-34.98)、女性では男性と比較して約 3 倍高かった(3.14;95%信頼区間、1.22-10.65)が、60 歳未満の被験者におけるリスクの上昇傾向は統計的に有意ではなかった(2.14;95%信頼区間、0.83-6.78)。したがって、mRNA ベースの COVID-19 ワクチン接種者に発生した二次性免疫性血小板減少症(ITP)の症例が最近の科学文献で広く報告されていることに言及することが重要であるが[15]、この関連性が因果関係なのか単なる偶然の一致なのかはまだ明らかにされていない。

AstraZeneca 社のワクチン接種者では CVT エピソードの報告頻度が Johnson&Johnson 社のワクチン接種者よりも高いようであるが(100 万回当たり 3.6 例;99%信頼区間、7-4~2-2 回/100 万回)、現在承認されているアデノウイルスベースの両ワクチンとも、この病態と関連しているようである[16]。これまでに報告された症例をさらに解析した結果、いずれのアデノウイルスベースのワクチンによっても、ワクチン誘発性血栓症に重要な違いがある可能性があることが証明されている。Johnson&Johnson 社と比較すると、AstraZeneca 社のレシピエントで観察された血栓症候群はより早期に発症するようであり、D ダイマー値が高く、機能的血小板活性化検査で陽性となる可能性が高いが、脳内出血を発症するリスクは低い。Krzywicka らは最近、欧州医薬品庁(European Medicines Agency:EMA)の EudraVigilance データベースに報告された COVID-19 ワクチン接種後の CVT 全症例を対象とした系統的解析を実施した[17]。全体で 213 件の報告があり、アデノウイルスベースの AstraZeneca 社製ワクチンの接種者で 187 件(87.8%)、mRNA ベースの Pfizer 社製ワクチンの接種者で 25 件(11.7%)、mRNA ベースの Moderna 社製ワクチンの接種者で残りの 1 件(0.5%)であった。重要なことに、転帰が報告されていた全患者における死亡率は、AstraZeneca 社のアデノウイルスベースのワクチン接種者で 37.6%(44/177)であったのに対し、

いずれかの mRNA ベースのワクチン接種者では 20%(2/10)であり、COVID-19 以前の CVT 症例で報告されていた死亡率(3%;3/100)よりもかなり高かった。

したがって、CVT 関連 VITT の最終的な疫学像を得るにはさらに時間が必要であり、特に指標が依然として様々な報告間で大きく異なっていること(疫学データはワクチン接種回数、接種者、人月数などに関連する)を考慮すると、この症候群はほとんどが比較的若年(60 歳以下)で発生しており、女性が優勢である可能性があり、1 回目のワクチン接種から 1~3 週間以内に発症し、実際にアデノウイルスベースの COVID-19 ワクチン接種後に有病率が高くなると結論するのが妥当と考えられる。それでも、ワクチン誘発性の免疫性血栓性血小板減少症に関する最近の専門家のコンセンサスで強調されているように[19],VITT のリスクは COVID-19 による死亡リスクよりも大幅に低いことに変わりはないため、ワクチン接種の好ましい効果によって、若年であっても重症型を発症して COVID-19 により死亡するリスクは大幅に相殺される(すなわち、SARS-CoV-2 の感染率が高い地域では、VITT のリスクがワクチン接種者 100 万人当たり 18-21 であるのに対し、20-49 歳で COVID-19 により死亡するリスクは 100 万人当たり最大 100 人である)。

VITT の発生機序

CVT の発生機序については、最近 Ulivi らがレビューを行っている[20].簡潔に言うと、この病態は典型的には脳静脈洞の閉塞(脳静脈洞血栓症)またはより細い皮質静脈の閉塞(皮質静脈血栓症)によって引き起こされ、ほとんどが若年女性(20 歳代、男女比 2:1)に発生する。エストロゲンを含有する経口避妊薬の使用は CVT の最も一般的な危険因子であり、大多数の患者において血栓形成促進状態(遺伝性または後天性)と関連している。最も頻度の高い血栓形成傾向は、第 V 因子 Leiden 変異、プロトロンビン遺伝子多型 G20210A であり、血液凝固の生理的抑制因子(すなわち、プロテイン C または S,アンチトロンビン)の欠損を伴う。経口避妊薬以外の後天性疾患としては、抗リン脂質抗体症候群、肥満、がん、局所感染症、頭部外傷などの疾病負荷の増大が報告されているほか、妊娠中や産褥期にも高頻度に認められる。大多数の CVT 患者の予後はほとんど良好であるが、約 15%の患者が長期的な影響を受けたり、その影響で死亡することさえある。

最初の症例の記載以来明らかになったことは、VITT 患者に発生した CVT は、発生機序および進化の点で、より伝統的な型とは異なるようであるということである。Greinacher ら[4]と Schultz ら[5]が最初に支持した最も明確なエビデンスは、明らかな血栓形成促進の危険因子が存在しなかったというものである。Schultz らが報告した VITT 患者 5 人のうち 4 人(80%)が女性であり、1 人は経口避妊薬、1 人は避妊用膈リング、1 人はホルモン補充療法を受けていたが、全員に血小板減少症($10\text{-}70\times 10^9/\text{L}$)と D ダイマー値の上昇(13 mg/L 超)が認められ、PF 4-ポリアニオン複合体に対する IgG 抗体価も高値であった。既知の血栓形成促進状態を有していた患者はおらず、これらの患者のうち 3 名(60%)が致命的転帰をたどった。同様に、Greinacher らが報告した VITT 症例 11 例のうち、特定可能な既存の血栓形成促進状態(FVL)であったのは 1 例のみであったが、PF 4 抗体 ELISA 検査を実施した全例で結果は陽性であった。全例で血小板減少症($8\text{-}107\times 10^9/\text{L}$)および D ダイマー値の上昇($1.8\text{-}142\text{ mg/L}$)が認められた。重要なことに、これらの患者の 6/11(55%)が致命的な転帰を示し、VITT が疑われる別の一連の患者から採取したほぼ全ての検体(22/24;92%)で、PF4 による負荷後に血小板の活性化が認められた。アデノウイルス(Johnson&Johnson 社)を用いた COVID-19 ワクチン接種者を対象とした 12 症例集積研究において、同様のエビデンスが得られたことが See らによって報告されている[21].全体として、経口避妊薬の使用

が報告されたのは1例のみであり(6例は肥満),自宅で安全に退院できたのは1例のみであった。現在予想されているように、検査を受けた患者全員に血小板減少症($9\sim 127\times 10^9/L$),Dダイマー値の上昇($1.1\sim 112\text{ mg/L}$)が認められ、PF4抗体ELISAで陽性であった。Krzywickaらが実施したEudraVigilanceデータベースの解析[18]では、VITT症例における血栓形成促進因子の保有率もかなり低かった(アデノウイルスベースのCOVID-19ワクチン接種者で11%,mRNAベースのCOVID-19ワクチン接種者で15%であったのに対し、COVID-19以前に報告されたCVT症例では64%であった)。同様に、経口避妊薬の使用率(アデノウイルスベースおよびmRNAベースのCOVID-19ワクチンの接種者でそれぞれ20%および14%)は、COVID-19以前に報告されたCVT症例(54%)と比較して3倍近く低かった。

最近別の箇所でレビューされたように、他にもいくつかの症例がその後報告されている[6]。これらはいずれも、ELISAアッセイで抗PF4抗体陽性と判定されたという点で共通していたが、血栓症を伴うヘパリン起因性血小板減少症(HITT)患者で通常陽性となる他の免疫学的検査では陽性と判定されなかった。したがって、抗PF4抗体はおそらくこの生命を脅かす病態の主な要因であり、他の(軽度または重度の)血栓促進因子が存在しても、他の点ではすでに破壊的な血栓機序にさらに寄与することはない。

抗PF4抗体の役割が十分に確立されていることに加えて、COVID-19後に抗PF4抗体が産生される機序として好中球の活性化とそれに続く血栓形成促進性の好中球細胞外トラップ(NET)の放出が関与している可能性があるが、その機序については依然として推測の域を出ていない([図1])。

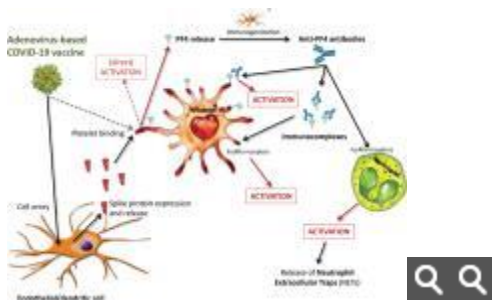


図1 アデノウイルスをベースとしたCOVID-19(coronavirus disease 2019)ワクチンの接種者において、ワクチン誘発性の血小板減少症および血栓症に関与する可能性のある発病機序PF4,血小板因子4。

Goldmanとエルマンス[22]は、アデノウイルスをベースとしたCOVID-19ワクチンを筋肉内注射すると、内皮細胞に感染してSARS-CoV-2のスパイクタンパクの合成が誘導され、管腔側でヘパリン硫酸プロテオグリカンと結合するか、損傷した細胞から放出される可能性があるとして推測している。この目的を達成するために、スパイクタンパク質は血小板表面でアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)に結合することができ、それによってスパイクタンパク質の活性化とPF4の放出がもたらされ、同じ内皮細胞から放出されたヘパリン硫酸プロテオグリカンとの結合後に免疫原性を獲得する可能性がある。アデノウイルスベースのワクチンの投与が、アデノウイルスベクターに含まれるSARS-CoV-2スパイクタンパク質のネイティブ様の翻訳後プロセッシングおよび集合を誘導するのに効果的であったことを示した研究によって、この理論が裏付けられた可能性がある。こうして最終的にスパイクタンパク質は、宿主の天然受容体に結合できる三量体の融合前高次構造を形成した状態で細胞表面に発現する[23]。

COVID-19 ワクチン接種により循環血中に測定可能な量のスパイクタンパクが誘導され、VITT の発生機序に何らかの役割を果たしている可能性があるという事実は、緒方らが発表したデータによって裏付けられている[24]。

Huynh らは別の解釈を提示している[25].簡単に説明すると、VITT 患者の血清中の抗 PF4 抗体の結合には PF4 の 8 つの表面アミノ酸が関与しており、それらは全てタンパク質のヘパリン結合部位内に位置していたが、HITT 患者で発現する抗 PF4 抗体によって認識される抗原部分とは異なっていたことが最初に明らかにされた。これらの VITT 抗 PF4 抗体は代わりに効果的に PF4 に結合することができ、したがってヘパリンの非存在下で血小板活性化免疫複合体を産生する;これは次に血小板表面の FcγRIIa 受容体の架橋を促進し、最終的に血小板の活性化と凝集を誘発する細胞内シグナル伝達事象の活性化に関連する現象である。Kowarz らは、別の機序が存在する可能性があるとの仮説を提唱している[26].具体的には、アデノウイルスをベースとする COVID-19 ワクチンが、野生型およびコドン最適化した SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のオープンリーディングフレームの転写を誘発する可能性があるとして著者らは仮定した。これにより選択的スプライシングが可能になり、C 末端が切断された可溶性の SARS-CoV-2 スパイクタンパク質変異体が産生される。この変異体は、循環血中の ACE 2 発現細胞(おそらく血小板および内皮細胞)に結合する可能性があり、それにより活性化され、最終的には血栓形成促進環境の形成に有利に働くと考えられる。

正確な機序とは無関係に、VITT の病因における重要な側面は、この症候群のほぼ全ての患者が抗 PF 4 抗体の存在を示すということである。しかし、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)と同様に、COVID-19 ワクチン接種後に抗 PF4 抗体が発現した患者の全てに血栓症がみられるわけではないことが、複数の公表論文で明確に示されている[14][27]。興味深いことに、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と PF4 は少なくとも 1 つの類似したエピートープを共有しているが、VITT 患者で認められた抗 PF4 抗体は SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と交差反応しないようである[27]。したがって、抗 PF4 抗体と血小板減少症および/または血栓症との関連性は、まだ未知の生物学的素因を有する可能性がある少数の素因のある患者、または血小板活性化能がより高いクラスの抗 PF4 抗体を発現する患者で認められる可能性があると考えられる。最後に重要なこととして、アデノウイルスベクターと COVID-19 ワクチン接種者の血小板との直接的な相互作用を除外することはできない。なぜなら、これらのウイルスの一部は血小板受容体(例、コクサッキーとアデノウイルス受容体[CAR],CD46)に結合することができ、それによって血小板の活性化、凝集、および PF4 の分泌を誘発することが報告されているからである[28]。重要なことに、最近になって、アデノウイルスをベースにした AstraZeneca 社の COPVID-19 ワクチン接種者のほとんどで抗 PF4 抗体の発現が観察される可能性があるが、これらは非血小板活性化であり、低力価で存在し、最後に重要なこととして、それらの血清レベルは抗 SARS-CoV-2 中和抗体のレベルと有意に相関するようであることが示された($r=0.50;p<0.017$)[29]。

また、Schulz らの研究で抗 PF 4 抗体陽性と判定された CVT 患者は全員が AstraZeneca 社のアデノウイルスベースのワクチンの接種を受けていたが[14],Pfizer 社の mRNA ワクチンの接種を受けた患者で VITT リスクスコアが 2 を超えた者はいなかったことにも言及することが重要である。このことは、Pfizer 社のワクチンの接種を受けた患者で記録された血栓イベントが別の病原的機序を反映している可能性や、ワクチン投与と何気なく関連しているだけの可能性があることを意味しており、おそらく VITT ではなくワクチン関連血栓(vaccine-associated thrombosis:VAT)に分類する方が適切であろう。この点で注目すべきは、アデノウイルスをベースとした COVID-19 ワクチンの接種後に VITT が発生する頻度が高いように思われる一方で、mRNA ワクチンの接種後に一種の後

天性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を発症する人も限られているという点であり、この点については Maayan らも注目している[30]。これらの症例は一般的に比較的若年で、血小板数が大幅に減少し、ADAMTS-13(トロンボスポンジン 1 型モチーフ 13 を有するディスインテグリンおよびメタロプロテアーゼ)活性が低く、抗 ADAMTS-13 抗体レベルが高いと定義されており、いわゆる mRNA ベースの COVID-19 ワクチン関連血栓症には様々な発症機序が関与している可能性が確認された。アデノウイルスを用いた COVID-19 ワクチン接種後に発生した血小板減少と COVID-19 mRNA ワクチンの接種者でみられた血小板減少とは、発症機序が異なる可能性があるという事実については、Lee らも言及しており[15]、COVID-19 ワクチンのいずれかの mRNA ワクチン(Pfizer 社製 9 例と Moderna 社製 11 例)の接種後に二次性 ITP を発症した患者 20 例(年齢中央値 41 歳、55%が女性)について報告している。そのような患者のうち 14 名(70%)は入院前に有意な出血症状(皮下出血、点状出血、または粘膜出血)を経験したが、臨床的に有意な血栓症を発症した患者はいなかった。

VITT 中の抗 PF 4 抗体の特徴づけ

VITT の病因は基本的に抗 PF 4 抗体の発現に基づいているため、血漿中での抗 PF 4 抗体の同定と定量は診断の確認に不可欠である。この点に関して、現在では ELISA ベースの抗 PF 4 アッセイのみがこのような抗体の存在を同定できることが明確に示されているが、これは他の自動化された市販の(「迅速」)免疫測定法がいずれも感度がかかなり低いためである[6]。また、Platton ら[31]が示しているように、全ての ELISA がこれらの抗体の検出において 100%の感度に達するわけではないことを強調することも重要である。したがって、臨床的に強く疑われて 1 回の ELISA が陰性であった場合には、その結果を補完するために別の検査を用いるべきである。VITT 患者の抗 PF 4 抗体の検出には ELISA 法の方が望ましいという明確なエビデンスは、英国 National External Quality Assessment Scheme の包括的報告書によっても示されており、この報告書では、ELISA 法を実施した全ての施設が凍結乾燥検体と液体 VITT 検体の両方で陽性と報告した一方で、化学発光アッセイ、ラテックス免疫測定法、およびラテラルフローアッセイを実施した全ての施設が凍結乾燥検体で陰性と報告したことが強調されている[32]。さらに、Vayne らが公表した別の研究では、抗 PF4 IgG 抗体を検出する方法の感度は標的抗原に依存することが明らかにされたが、これは標的抗原として PF4 ポリ(ビニルスルホン酸)複合体を用いたアッセイでしか有意なレベルの抗 PF4 IgG 抗体を検出できなかったためである[33]。抗 PF4 抗体の ELISA アッセイを補完するものとして、機能的血小板活性化アッセイの性能についても考慮すべきである。可能性のある試験法は数多く存在するが、試験の技術的な側面の影響により、陽性率にばらつきが生じる可能性がある。例えば、診断感度を高めるために PF4 を加えることで、セロトニン遊離試験を修正することができる[33]。さらに、HITT に対する感度を上昇させるための検査法、すなわちヘパリンの治療用量での使用は、VITT の反応を減弱させ、ときには消失させることさえあるようである[21]。これらの重要な技術的側面の多くが最近レビューされ[6]、迅速化学発光自動抗 PF 4 免疫測定法の感度は従来の ELISA 法に比べて実際に低すぎるため、この目的には従来の ELISA 法のみを用いるべきであることが強調された。しかし、どの ELISA 法も他の方法とは異なるため、ELISA 法の中でも診断感度には大きな幅がある。[6][31]もう 1 つの不確実な領域は、これらの抗体がどの程度持続するか、また他の感染症に対してアデノウイルスベースのワクチンを接種した後に血栓症のリスク増加と関連するかどうかということである[34]。

結論

スパイクタンパク質と ACE 2 の相互作用も関与する経路を介した SARS-CoV-2 の血小板への結合については疑う余地のないエビデンスが得られており、この結合に続いて血小板が活性化され、その後に壊死性眼瞼下垂とアポトーシスが起ることが示されている[35]。一方、アデノウイルスをベースとした AstraZeneca 社の COVID-19 ワクチンについては、クエン酸で抗凝固処理した血液を接種しても血小板の活性化や凝集、さらには血小板への自己抗体の結合との間に関連性が認められなかったことを示す同様のエビデンスは得られていない[36][37]。したがって、COVID-19 ワクチンをヒト細胞に接種した後に産生された SARS-CoV-2 組換えスパイクタンパク質の一部の形態が循環系に入り、ワクチン接種者の少数で同様のカスケード(すなわち、血小板の過剰凝集とそれに続く血栓症、さらには重度の血小板損傷とそれに続く血小板減少症)を引き起こす可能性があることは、それほど驚くべきことではない。全体として、VITT はまれではあるが、特定のアデノウイルスワクチン(AstraZeneca 社および Johnson and Johnson 社[Janssen 社])を用いた COVID-19 ワクチン接種に起因する重篤な合併症である可能性がある。結果として生じる最も重篤な血栓症は、CVT および内臓静脈血栓症である。VITT は「ヘパリンを投与された患者にときにみられるものと類似した状態を引き起こす免疫応答」、すなわち HIT である[38]。しかしながら、VITT と HIT の間には、臨床的および検査上の相違点がいくつかある。VITT と HIT を鑑別する鍵は、過去のヘパリン曝露を同定することと、既存の測定法を改変した臨床検査を行うことである。例えば、ヘパリンの治療域での使用は、HIT では ELISA と機能検査(例、セロトニン遊離試験)の両方を増強する可能性があるが、VITT では ELISA と血小板の機能的反応を低下させるのが一般的である。また、HIT では迅速自動(例、AcuStar)検査に加えて ELISA 抗 PF 4 抗体検査を行っても陽性となるが、VITT では一般的に ELISA 抗 PF 4 抗体検査のみが陽性となる。

利益相反

申告されたものはなかった。

注

本レビューで述べられている意見は著者らの意見であり、必ずしも University of Verona、チャールズ・スタート University、または NSW Health Pathology の見解を代表するものではない。

References

1 Toor J, Echeverria-Londono S, Li X. et al. Lives saved with vaccination for 10 pathogens across 112 countries in a pre-COVID-19 world. eLife 2021; 10: e67635

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

2 Evans SJW, Jewell NP. Vaccine effectiveness studies in the field. N Engl J Med 2021; 385 (07) 650-651

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

3 Novak N, Tordesillas L, Cabanillas B. Adverse rare events to vaccines for COVID-19: from hypersensitivity reactions to thrombosis and thrombocytopenia. Int Rev Immunol 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1080/08830185.2021.1939696](https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1939696).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

4 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 (22) 2092-2101

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

5 Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE. et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384 (22) 2124-2130

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

6 Favaloro EJ. Laboratory testing for suspected COVID-19 vaccine-induced (immune) thrombotic thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol* 2021; 43 (04) 559-570

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

7 Lavin M, Elder PT, O'Keeffe D. et al. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) - a novel clinicopathological entity with heterogeneous clinical presentations. *Br J Haematol* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1111/bjh.17613](https://doi.org/10.1111/bjh.17613).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

8 Lardinois B, Favresse J, Chatelain B, Lippi G, Mullier F. Pseudothrombocytopenia—a review on causes, occurrence and clinical implications. *J Clin Med* 2021; 10 (04) 594

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

9 Hunter PR. Thrombosis after COVID-19 vaccination. *BMJ* 2021; 373 (958) n958

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

10 Pomara C, Sessa F, Ciaccio M. et al. Post-mortem findings in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica* 2021; 106 (08) 2291-2293

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

11 Althaus K, Möller P, Uzun G. et al. Antibody-mediated procoagulant platelets in SARS-CoV-2-vaccination associated immune thrombotic thrombocytopenia. *Haematologica* 2021; 106 (08) 2170-2179

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

12 Simpson CR, Shi T, Vasileiou E. et al. First-dose ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines and thrombocytopenic, thromboembolic and hemorrhagic events in Scotland. *Nat Med* 2021; 27 (07) 1290-1297

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

13 Cari L, Fiore P, Naghavi Alhosseini M, Sava G, Nocentini G. Blood clots and bleeding events following BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: an analysis of European data. *J Autoimmun* 2021; 122: 102685

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

14 Schulz JB, Berlit P, Diener HC. et al; DGN SARS-CoV-2 Vaccination Study Group. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1002/ana.26172](https://doi.org/10.1002/ana.26172).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

15 Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T. et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021; 96 (05) 534-537

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

16 Bikdeli B, Chatterjee S, Arora S. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in the U.S. population, after adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccination, and after COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78 (04) 408-411

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

17 Hwang J, Lee SB, Lee SW. et al. Comparison of vaccine-induced thrombotic events between ChAdOx1 nCoV-19 and Ad26.COV.2.S vaccines. *J Autoimmun* 2021; 122: 102681

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

18 Krzywicka K, Heldner MR, Sánchez van Kammen M. et al. Post-SARS-CoV-2-vaccination cerebral venous sinus thrombosis: an analysis of cases notified to the European Medicines Agency. *Eur J Neurol* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1111/ene.15029](https://doi.org/10.1111/ene.15029).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

19 Elalamy I, Gerotziakas G, Alamowitch S. et al; Scientific Reviewer Committee. SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2021; 121 (08) 982-991 [Article in Thieme Connect](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

20 Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, Cowley P, Werring DJ. Cerebral venous thrombosis: a practical guide. *Pract Neurol* 2020; 20 (05) 356-367

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

21 See I, Su JR, Lale A. et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV.2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA* 2021; 325 (24) 2448-2456

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

22 Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med* 2021; 18 (05) e1003648

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

23 Watanabe Y, Mendonça L, Allen ER. et al. Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine. *ACS Cent Sci* 2021; 7 (04) 594-602

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

24 Ogata AF, Cheng CA, Desjardins M. et al. Circulating SARS-CoV-2 vaccine antigen detected in the plasma of mRNA-1273 vaccine recipients. *Clin Infect Dis* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1093/cid/ciab465](https://doi.org/10.1093/cid/ciab465).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

25 Huynh A, Kelton JG, Arnold DM, Daka M, Nazy I. Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 2021; 596 (7873): 565-569

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

26 Kowarz E, Krutzke L, Reis J, Bracharz S, Kochanek S, Marschalek R. “Vaccine-induced Covid-19 mimicry” syndrome: splice reactions within the SARS-CoV-2 spike open reading frame result in spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines. *Res Sq* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.21203/rs.3.rs-558954/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-558954/v1).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

27 Greinacher A, Selleng K, Mayerle J. et al. Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood* 2021; 138 (14) 1269-1277

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

28 Rzymiski P, Perek B, Flisiak R. Thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 vaccination: in search of the underlying

mechanism. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (06) 559

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

29 Terpos E, Politou M, Ntanasis-Stathopoulos I. et al. High prevalence of anti-PF4 antibodies following ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) vaccination even in the absence of thrombotic events. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (07) 712

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

30 Maayan H, Kirgner I, Gutwein O. et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: a rare disease associated with BNT162b2 vaccine. *J Thromb Haemost* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1111/jth.15420](https://doi.org/10.1111/jth.15420).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

31 Platton S, Bartlett A, MacCallum P. et al. Evaluation of laboratory assays for anti-platelet factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *J Thromb Haemost* 2021; 19 (08) 2007-2013

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

32 Reilly-Stitt C, Kitchen S, Jennings I. et al. Anti-PF4 testing for vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis and heparin induced thrombocytopenia: results from a UK National External Quality Assessment Scheme exercise April 2021. *J Thromb Haemost* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1111/jth.15423](https://doi.org/10.1111/jth.15423).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

33 Vayne C, Rollin J, Gruel Y. et al. PF4 immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 385 (04) 376-378

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

34 Makris M, Pavord S, Lester W, Scully M, Hunt B. Vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis (VITT). *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (05) e12529

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

35 Koupenova M, Corkrey HA, Vitseva O. et al. SARS-CoV-2 initiates programmed cell death in platelets. *Circ Res* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.121.319117](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319117).

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

36 Limami Y, Khalki L, Zaid N. et al. Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 COVID-19 vaccine does not alter platelet aggregation. *Semin Thromb Hemost* 2021; (e-pub ahead of print) DOI: [10.1055/s-0041-1728831](https://doi.org/10.1055/s-0041-1728831).

[Article in Thieme Connect](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

37 Vinholt PJ, Frederiksen H, Nielsen C. Modeling the effects of intravascular administration of AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 vaccine on human platelets. *Thromb Haemost* 2021; 121 (12) 1681-1683

[Article in Thieme Connect](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

38 Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM. et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021; 19 (06) 1585-1588

[Crossref](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)