

[Clin Appl Thromb Hemost.](#) 2021 Jan-Dec; 27: 10760296211048815.

Published online 2021 Oct 26. doi: [10.1177/10760296211048815](https://doi.org/10.1177/10760296211048815)

PMCID: PMC8552386

PMID: [34698582](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34698582/)

COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis

COVID-19 ワクチン関連血小板減少症を伴う血栓症症候群(TTS):システマティックレビューと事後解析

[Muhammad Usman Hafeez](#), MBBS,¹ [Maha Ikram](#), MBBS,² [Zunaira Shafiq](#), MBBS,³ [Azza Sarfraz](#), MBBS,⁴ [Zouina Sarfraz](#), MBBS,³ [Vikash Jaiswal](#), MD,⁵ [Muzna Sarfraz](#), MBBS,⁶ and [Ivan Chérrez-Ojeda](#), MD, MSc^{7,8}

1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8552386/>

[関連データ](#)

[補足資料](#)

抄録

Background(背景)

COVID-19 ワクチンの接種後に新たな臨床症候群が認められ、thrombosis with thrombocytosis syndrome(TTS)と命名された。以下の系統的レビューでは、COVID-19 ワクチン接種後に TTS と診断された患者の血栓の危険因子、臨床像、および転帰を外挿することに焦点を置く。

方法

我々は、COVID-19 ワクチン接種後の TTS の確定例およびほぼ確実例に対する世界保健機関(World Health Organization:WHO)の基準を利用し、PRISMA 2020 ステートメントを用いてシステマティックレビューと事後解析を

*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ありません。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。

実施した。データ解析は SPSS V25 を用いて実施され、年齢、性別、抗 PF4/ヘパリン抗体、血小板最下点、Dダイマーピーク、イベント診断までの時間、動脈または静脈血栓など、死亡に関連する因子が検討された。

結果

特定された 175 件の研究のうち、69 人の患者を対象とした合計 25 件の研究が、この系統的レビューと事後解析の対象とされた。血小板の最低値($P<.001$)、動脈または静脈の血栓($\chi^2=41.911$, $P=.05$)、および慢性疾患($\chi^2=25.507$, $P=.041$)は、統計的に死亡と関連していた。ROC 曲線解析では、死亡予測の優れたモデルとして Dダイマー($AUC=.646$)および血小板最下点($AUC=.604$)が得られた。

結論

アデノウイルス COVID-19 ワクチンは TTS を誘発することが示されているが、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンを接種された患者の報告もある。医療従事者は、過去 4 週間以内に COVID-19 ワクチンの接種を受けた個人に対して、強い疑いをもち続けることが推奨される。

Keywords: vaccine, COVID-19, thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT, heparin-induced thrombocytopenia, anti-platelet factor-

はじめに

2021 年 2 月には、AstraZeneca(AZ)のワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受けた患者で新たな臨床症候群が確認され、Ad26.COV2 でも同様の傾向が認められた。[1],[2]現在では「Thrombosis with thrombocytopenia syndrome(TTS)」と呼ばれており、「vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia(VITT)」または「vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia(VIPIT)」としても知られている TTS は、Ad26.COV2 を含む 2 つのアデノウイルスベクターベースのワクチンの接種後に認められた臨床症候群である。2021J1 S ワクチンと ChAdOx1 nCoV-19 AZ ワクチンである。[3]どちらのワクチンも、組換えアデノウイルスベクター(AZ はチンパンジー、J1 はヒト)を介して SARS-CoV-2 のスパイクタンパク免疫原をコードしている。TTS はヘパリン曝露がないにもかかわらず、ヘパリン起因性血小板減少(HIT)と類似しているが、第一に、脳静脈洞血栓症(CVST)や内臓静脈血栓症などの奇異な部位での静脈または動脈の血栓を伴う臨床像、第二に、様々な程度の血小板減少、第三に、ヘパリンとは無関係に血小板因子 4(PF4)依存性酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)で陽性となることである。[5]基礎にある病態生理は、PF4 を認識して Fc γ 受容体を介して血小板を活性化する IgG 抗体と関連している。[6]これは血小板活性化抗 PF4/ヘパリン抗体に関連する古典的な HIT と類似している。

ワクチン接種から 5~30 日後に発現すると推定される臨床症状。[7],[8]症状は重度で持続することが多く、具体的には重度の頭痛、視覚変化、精神状態の変化、悪心、嘔吐、腹痛、息切れ、出血または点状出血、下肢の疼痛または腫脹などがある。これまでに、アデノウイルスベクターワクチン(Jenssen および AstraZeneca)の接種を受け、主に中年女性であった 2 人の接種者で CVST が報告されている。しかし、これらの人口統計学的特性に

*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。

は偏りがある可能性があり、もしそうであれば、HITに関連する危険因子と一致するであろう。このまれな臨床像は、PF4抗体と軽度から重度の血小板減少症によって臨床的に同定される自己免疫性 HIT の臨床像と類似している。しかし、PF4抗体とワクチン接種後の TTP の臨床症状との関係は、まだ完全には解明されていない。JJ と AZ の接種は一時的に延期されていたが、新たに定義された TTS の綿密なモニタリングを含め、各 COVID-19 ワクチンのリスクとベネフィットを綿密に評価することに重点を置いて、接種が再開された。[11]TTS を発症する患者に血栓症の既往または関連する危険因子があるかどうかは不明である。また、脳血管および内臓循環を中心とする血栓イベントと TTS との間に機序的な関連性は認められていない。[12]

以下の系統的レビューおよび事後解析により、TTS を発症した患者における血栓症または免疫の既存の危険因子に関する洞察が得られ、治療との関連が示唆される。

方法論

探索戦略と研究の選択

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis(PRISMA)2020 ステートメントを用いて、2019年12月から2021年7月にかけて系統的な文献検索を実施した。[13][,][14]プール論理(および/または)を用いて以下のキーワードが使用された:血栓症、血小板減少症、血栓、DVT,塞栓症、VTE,凝固、covid-19,コロナウイルスまたは 2019-ncov,sars-cov-2 または cov-19,ワクチン、ワクチン接種、予防接種。先験的アプローチを用いて臨床試験を組み入れ、組み入れた試験のアウトカム指標が系統的かつ継続的に一覧表示されていることを確認した。PRISMA のフローチャートを図 1 に示す。

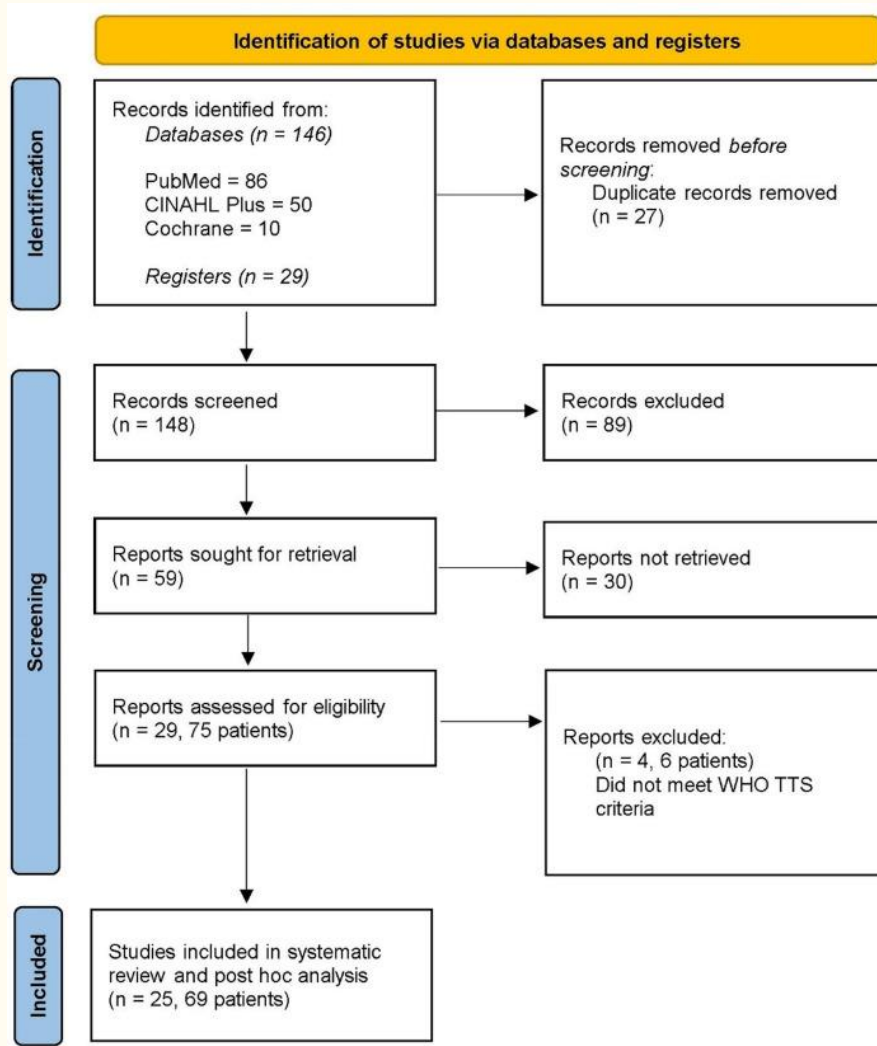


図 1.

PRISMA フローチャート

患者が世界保健機関(World Health Organization:WHO)の基準に基づいて TTS と診断されたか、その可能性が高い研究を対象とした。この解析では、症例集積研究と事例研究のみを対象とし、コホート、システマティックレビュー、メタアナリシス、レター、論説は除外した。PubMed、CINAHL Plus、Cochrane を含む 3 つのデータベースが検索され、さらに登録簿(NEJM、JAMA、BMJ)も検索された。すべての関連研究が含まれていることを確認するために、対象となった研究の参照リストをスクリーニングした(アンブレラレビュー)。

適格基準

COVID-19 ワクチン接種後に TTS と診断された症例とその可能性が高い症例に対する WHO の基準を以下に示す。これらの症例定義は、この病態に対して他に適切な説明がないことを示唆しており、TTS に関する WHO 暫定ガイダンス[WHO Interim Guidance for TTS]から改変されたものである。[16]

確定症例

- ワクチン接種後 4 週間以内に、まれな部位(脳、内臓または多臓器)に血栓症(画像検査上、手術または病理学的)がみられ、重度の血小板減少症($50 \times 10^9/L$ 未満)が認められ、末梢血塗抹標本で血小板の減少が確認され、血小板凝集の所見が認められず、D ダイマーの増加および抗 PF 4 抗体陽性が認められた患者
- 通常の部位またはまれな部位に血栓症がみられる患者において、重度の血小板減少症以外の臨床検査の陽性基準を満たす
- まれな部位の血栓症で、臨床検査マーカー(例、抗 PF 4 抗体)が陽性でない重度の血小板減少症を伴うもの。

ほぼ確実な症例

- ワクチン接種後 4 週間以内に通常の部位(肺、四肢の静脈、冠動脈または脳動脈)に血栓症(画像検査、外科的または病理学的)がみられ、重度の血小板減少症($< 50 \times 10^9/L$)を発症した患者
- 軽度の血小板減少($> 50 \times 10^9/L$ - $< 150 \times 10^9/L$ またはベースラインから $> 50\%$ の減少)および D ダイマー $> 4 \text{ mg/L}$ を伴うまれな部位の血栓症。

上記の基準を満たさない試験は全て削除された。

データの抽出と統合

対象となった研究から以下のデータが抽出された:人口統計学的データ(国、年齢、性別)、使用されたワクチンとその用量、慢性疾患、血栓症の危険因子、主訴、抗 PF 4/ヘパリン抗体、血小板最下点、D ダイマーのピーク、動脈または静脈血栓、イベント診断までの時間および死亡率。すべてのデータは共有のスプレッドシートに入力され、分析と累積結果の解釈のために 3 人の著者(M.U.H.,M.I.,Z.S.)によって別々に抽出された。4 番目と 5 番目の著者(A.S.,Z.S.)によって全ての不一致が解決され、合意に達した。補足表 1 を参照のこと。

データ解析

4 番目と 5 番目の著者(A.S.と Z.S.)は、SPSS V25 を用いた解析のために、すべての名義データと順序データを抽出した。年齢、性別、抗 PF 4/ヘパリン抗体、血小板最低値($109/L$)、D ダイマーピーク(mg/L)、イベント診断までの時間、動脈または静脈血栓、および治療と死亡率との関連性を評価するため、二変量解析が実施された。P 値が .05 以下であれば、その因子は統計学的に有意であるとみなした。さらに、比率のカイ二乗検定を実施し、対象となった患者における 1)動脈または静脈の血栓、2)血栓症の危険因子、および 3)死亡に至るまでの慢性疾患の関連性を評価した。post hoc 解析は、死亡率との関連性に関する定量的な解析的指標で構成され、ROC 解析は概ね良好なモデルであることを示す 0.5 という値を用いて実施された。

資金拠出の役割

本研究に対する資金提供は得られなかった。

結果

図 1 に示すように、合計 175 件の研究が特定され、そのうち 148 件がスクリーニングされ、59 件が検索された。75 人の患者を対象とした合計 29 件の研究が適格性について評価され、69 人の患者を対象とした 25 件の研究がこの系統的レビューと事後解析に含まれた。6 人の患者は WHO TTS 基準を満たさなかったため、この研究から除外された。

58 人の患者のうち、3 人(5.17%)がカナダ、1 人(1.72%)がデンマーク、1 人(1.72%)がフランス、18 人(31.03%)がドイツ、3 人(5.17%)がイタリア、1 人(1.72%)がマレーシア、7 人(12.07%)がノルウェー、1 人(1.72%)がオマーン、4 人(6.9%)がサウジアラビア、4 人(6.9%)が英国、15 人(25.86%)が米国出身であった($P=.165$)(図 2)。

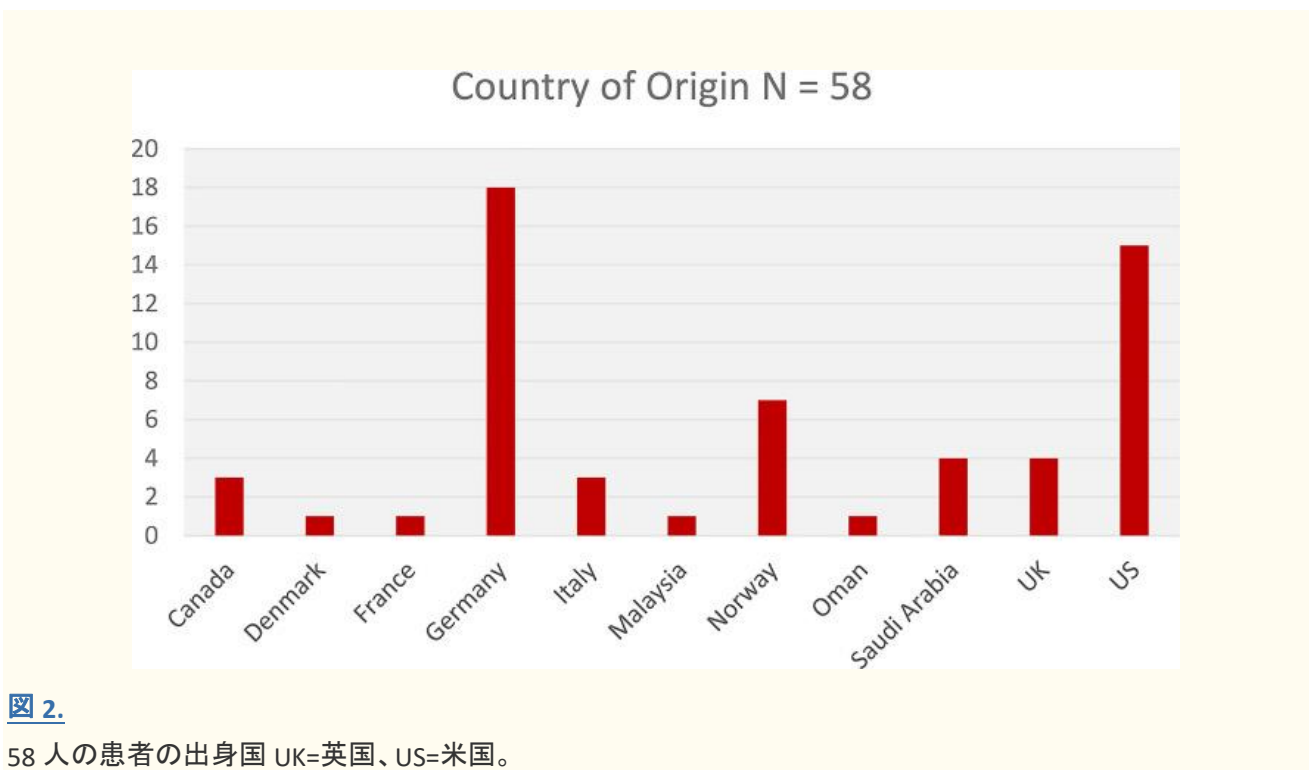


図 2.

58 人の患者の出身国 UK=英国、US=米国。

統計解析(二変量およびカイ二乗比例検定)の結果を要約した詳細とともに表 1 に示す。全被験者の年齢中央値は 54 歳であり、範囲は 18~72 歳であった($P=0.16$)。全サンプル中に女性が 51 人(73.9%)おり、80%が生存し、62.5%が死亡した($P=.059$)。最も多く接種されたワクチン($N=51, 73.9\%$)は、AstraZeneca 社(ChAdOx1 nCoV-19)の単回接種であり、死亡した 20 人(83.3%)に接種された($P=.136$)。抗 PF 4/ヘパリン抗体は患者 53 人(76.8%)に認められ、死亡した患者では有病率が高かった(87.5%)($P=.416$)。全検体における血小板最低値(109/L)の中央値は 326 であり、範囲は 8~334 であった($P<.001$)。集団における D ダイマーのピーク(mg/L)値の中央値は 140.9 であり、範囲は 1.1~142 であった($P=.419$)。イベント診断までの日数の平均±標準偏差は、生存群で 10.4±8.14 日、死亡群で 7.67±5.95 日であった($P=.109$)。カイ二乗検定では、動脈または静脈の血栓($\chi^2=41.911, P=.05$)および慢性疾患($\chi^2=25.507, P=.041$)が統計学的に高い死亡率につながったことが明らかにされた。

表 1.

結果の要約と死亡率の傾向との関連

	Total sample (N = 69)	Alive (N = 45)	Dead (N = 24)	p-value
Age	54 [18 to 72]; N = 47	54 [18 to 72] (N = 32)	45 [24 to 69]; N = 15	P = .16
Female	51 (73.9%)	36 (80%)	15 (62.5%)	P = .059
Vaccine type				P = .136
1 dose of AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) vaccine	51 (73.9%)	31 (68.9%)	20 (83.3%)	
1 dose of Pfizer/BioNTech (BNT162b2) vaccine	2 (2.9%)	2 (4.4%)	-	
2 doses of Pfizer/BioNTech (BNT162b2) vaccine	2 (2.9%)	2 (4.4%)	-	
1 dose of Janssen (Ad26.COV2.S) vaccine	12 (17.4%)	9 (20%)	3 (12.5%)	
2 doses of Moderna (mRNA-1273) vaccine	1 (1.4%)	2 (4.4%)	1 (4.2%)	
2 doses, name not specified	1 (1.4%)	1 (2.2%)	-	
Anti-PF4/heparin antibodies (+)	53 (76.8%)	32 (71.1%)	21 (87.5%)	P = .416
Platelet nadir (10 ⁹ /L)	326 (8-334); N = 65	326 (8-334); N = 43	86 (8-94); N = 22	P < .001*
D-dimer peak (mg/L)	140.9 (1.1-142); N = 28	115.7 (1.8-117.5); N = 23	140.9 (1.1-142); N = 5	P = .419
Time to event diagnosis	9.45 ± 7.52	10.4 ± 8.14	7.67 ± 5.95	P = .109
Arterial or venous thrombi	CVST = 47 (68.1%) PE = 20 (29%) Thrombosis = 18 (26.1%) DVT = 12 (17.4%)	CVST = 27 (60%) PE = 15 (33.3%) Thrombosis = 14 (31.1%) DVT = 11 (24.4%)	CVST = 20 (83.3%) PE = 5 (20.8%) Thrombosis = 4 (16.7%) DVT = 1 (4.2%)	P = .05*
Thrombosis risk factors	Combined OCP = 5 (7.3%) Factor mutation = 5 (7.3%) Smoking = 5 (7.3%)	Combined OCP use = 3 (6.6%) Factor II mutation = 1 (2.2%) Factor V Leiden mutation = 1 (2.2%) Smoking = 3 (6.6%)	Combined OCP = 2 (8.3%) Contraceptive vaginal ring = 2 (8.3%) HRT use = 1 (4.2%) Smoking = 2 (8.3%) Factor V Leiden mutation = 2 (8.3%) Factor XIII deficiency = 1 (4.2%)	P = .137

別のウィンドウで開く

*0.05 未満の場合、P 値は統計学的に有意とみなす。

死亡を基準線とした、ワクチン投与量、性別、年齢に対する ROC 曲線の結果。ワクチンの種類(AUC=.556),性別(AUC=.593),および年齢(AUC=.582)についても、曲線下面積(AUC)に同様の関連性が認められた。その国の AUC は .731 と計算され、一部の出身国が死亡率と強く関連していることが示唆された。この図には血小板最下点と D ダイマーピークの ROC 曲線は示されていないが、この所見は有意であり、死亡と D ダイマーピーク(AUC=.646)との間に最も強い関連が認められたことから、この曲線が死亡予測の優れたモデルであることが示唆された。このすぐ後に血小板の最低値(AUC=.604)が続き、これは一般的に良好なモデルであると考えられている。(図 3)

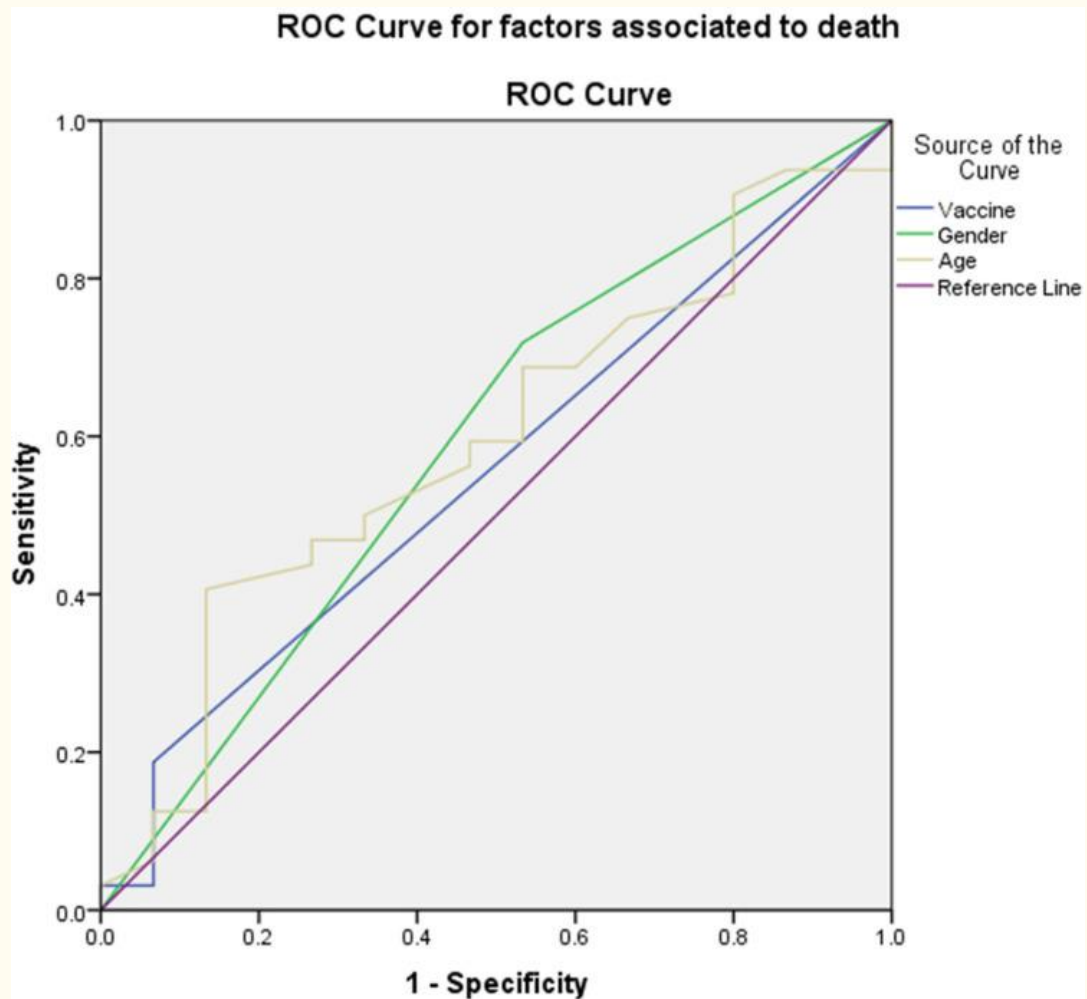


図 3.

基準線としての死亡(紫色)に関連するワクチン投与量(青色),性別(緑色)および年齢(黄色)の ROC 曲線

討論

我々の知る限りでは、これは文献で報告された症例の TTS の確定例またはほぼ確実例を探索した最初の定量的分析研究である。最も多く関与していたワクチンであり、接種されていたのは、対象となった患者の 73.9%(n=51)における AstraZeneca(ChAdOx1 nCoV-19)の単回接種であった。その他のワクチンおよび接種は、Janssen(Ad26.COVS.1)1 回(n=12,17.4%),Pfizer/BioNTech(BNT162b2)1 回(n=2,2.9%),Pfizer/BioNTech(BNT162b2)2 回(n=2,2.9%),および Moderna(mRNA-1273)2 回(n=1,1.4%)であった。2021 年 3 月以降、TTS との関連が報告されているワクチンは、ChAdOx1 nCoV-19(Oxford-AstraZeneca,Vaxzevria としても知られる)と AD26.COVS.1(Johnson&Johnson)の 2 つである。

これらのアデノウイルスベクター化ワクチンと TTS との間には、妥当と思われる機序の関連性が評価されている。[17]アデノウイルスベースの COVID-19 ワクチンは血栓形成の可能性を示しており、様々な機序モデルが検討されている。[18]TTS は、免疫寛容の破綻および PF-4 に対する自己抗体の結果として同定されている。TTS の

*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。

基礎にある病態生理は、ヘパリン非依存性の血小板活性化抗 PF 4 抗体に関連する自然発症 HIT 症候群の病態生理と類似している。[19]しかしながら、TTS の場合、ヘパリンに代わるポリアニオンには、アデノウイルスベクターワクチンである COVID-19 ワクチンに含まれる免疫原性複合体が含まれている可能性が疑われる。寄与する機序は不明であるが、遊離 DNA のウイルスタンパク質などのワクチン成分が PF4 に結合して新抗原を形成する可能性がある。[20]したがって、ワクチン接種後の抗体は免疫刺激の結果として PF4 に対して形成されると仮定されている。

しかしながら、BNT162b2(Pfizer/BioNTech)ワクチンの 1 回目または 2 回目の接種と mRNA-1273(Moderna)ワクチンの 2 回目の接種を受けた mRNA ワクチン接種者にも TTS の発症が認められたことが今回の知見から示唆されているが、これまでのところ報告例は少ない。解析の結果、いずれのワクチン接種(mRNA およびアデノウイルスベクターワクチンなど)でも、脳静脈洞血栓症(CVST)の発生率上昇、特定の患者における血栓症の併発、血小板減少、D ダイマーおよび抗血小板 4 抗体(抗 PF 4)の上昇、ならびに関連する死亡率に同様の傾向が認められることが示唆された。

年齢中央値 54[18~72]歳の 69 人の患者と 73.9%の女性(n=51)を特定した。今回の知見は、AstraZeneca 社のワクチンについて、女性と 60 歳未満の患者では最初の接種から 2 週間以内にワクチン接種を受ける割合が高いという文献から支持されている。EMA の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee(PRAC)によると、2021 年 6 月 27 日現在、EU/EEA 諸国で TTS が疑われる症例が 479 例確認され、そのうち 100 例が死亡しており、AstraZeneca 社のワクチン接種 100 万回当たり 9.3 例の発生率であった。米国疾病予防管理センター(Center for Disease Control and Prevention: CDC)が報告した米国における TTS 症例は、60 歳未満で栓友病と診断されていない女性で欧州の症例ですでに観察されている傾向に沿ったものであり[17][,][23],根底にある血栓の危険因子(例、栓友病、経口避妊薬の使用)に伴うさらなるリスクはないという我々の分析結果を支持している。

欧州と米国の症例では、いずれも事前のヘパリン使用を行わずにヘパリン-PF 4 抗体検査で陽性と判定されたことから、著者らの知見と同様に、自己免疫 HIT が妥当な機序であることが示唆された。[16]探索的解析では、ヘパリン-PF 4 抗体検査で陽性と判定された患者の総数は、死亡した患者の方が多かった(87.5%対 71.1%)。欧州の CVST の最初の報告では、患者の 88%が HIT 抗体検査で陽性と判定されたが、これは米国の症例(11%)では観察されなかった。[1][,][24][,][25]施設ごとに標準化が行われていなかったために、上記のような不一致が生じた可能性がある。[26]しかしながら、COVID-19 ワクチン接種後に発生した現在の TTS 症例に関する知見はまだ得られておらず、アデノウイルスベクターおよび mRNA ワクチン接種後の TTS の発生についてさらなる調査が必要である。

今回の解析で判明した TTS 診断後の最高死亡率と関連していた他の因子としては、慢性疾患(例、併存症、肥満、甲状腺機能低下症)などがある。New England Journal of Medicine 誌で最初に報告された独立した症例集積研究では、AstraZeneca 社のワクチンである ChAdOx1 nCoV-19 の接種を受け、接種時に健康であった患者が対象とされた。[8][,][25][,][27]基礎にある併存症は、これまでのところ TTS の重症度への寄与因子として報告されていないが、今回の解析で実証されたように、予後を悪化させると予想される。早発型の発症(発症時に 7 日 vs

10 日)には死亡リスクの上昇との関連も認められたことから、ワクチン接種後の最初の 2 週間が極めて重要であり、最も多くみられた症状は持続性頭痛、体の痛み、発熱、および片側化徴候であったことが示唆される。

我々は患者プロフィールおよび使用された特定のワクチン別に症例を調査した;死亡率を上昇させるリスク分母は、患者特異的(例、低年齢、女性、早期発症、慢性疾患)および臨床的(例、重度の血小板減少症、D ダイマー値の著明な上昇)であった。この調査で報告された結果から、主に 1 回目の接種から 1~2 週間以内に一連の症状が出現することが示されているが、2 回目の接種(特に Moderna 社製 mRNA ワクチン)でも症例が同定されている。Global Advisory Committee on Vaccine Safety(GACS)は、アデノウイルスベクターワクチンに関連するプラットフォーム特異的な機序の間に関連性がある可能性を示唆している。[28]しかしながら、mRNA ワクチンの接種を受けた 4 症例(1 回目と 2 回目の接種後に Pfizer 社/BIONTECH 社、2 回目の接種後に Moderna 社)で TTS が同定されたことを受けて、今回の結果には重要な意味がある。我々の知見は、投与されたワクチンの種類や用量にかかわらず、血小板減少症を伴う血栓および D ダイマー値の上昇を TTS を示唆するものとみなすという専門家のガイドラインからも支持されている。

この結果は、世界的なワクチン接種の迅速かつ安全な実施に重要な意味をもつ。しっかりとした医薬品安全性監視(pharmacovigilance)を実施することで、医学界と一般市民の不安を最小限に他の原因により ITP または血小板減少症を発症した患者では、ワクチン接種後 4~30 日の間に血栓症がなくても血小板数に有意な減少がみられる場合には、スクリーニングの手段として PF-4 ELISA を利用してもよい。重要なことに、TTS を評価する際に考慮する必要がある可能性のある機能的血小板 HIT 抗体検査の標準化が欠如している。TTS の検査法を調整することで、臨床症候群の検出および過少報告の可能性が改善される。

全体として、今回の知見から、18~59 歳の若年女性と併存症のある患者では TTS のリスクが有意に高いことが実証された。これらの患者のほか、TTS が疑われる患者には、時宜を得た臨床的な検出および管理が有益となりうる。しかし、これらの事象は非常にまれであり、発生率は AstraZeneca 社で最も高く、18~49 歳では 100 万人当たり 20.3 例未満、50 歳以上では 100 万人当たり 10.9 例未満であることに留意することが重要であり、COVID-19 ワクチン接種の利用を妨げるべきではない。

長所と限界

ある種の限界を認識しなければならない。TTS は標準からの逸脱であるため、対象となった研究は全集団を代表するものではない。このことは、対象とした研究から得られたデータは重要ではあるが、慎重に使用し解釈しなければならないことを意味する。本研究の後付解析の枠組みにデータを合わせることができなかったため、コホート研究を含めることはできなかった。特定の国が他の国よりも多く代表されていたため、低中所得国からの死亡報告の過少報告があったのではないと思われる。

我々は、サンプルサイズは小さいものの、世界中の血栓症コミュニティに関連する傾向を提示する。探索的解析では、これまでに文献で報告された全ての詳細な症例を独自に統合して提示している。この研究で照合された

関連データは、政策立案者や臨床医がリスクのある人を特定し、慎重なアプローチをとるのに役立つであろう。全世界で症例が発生していることは注目に値する。

結論

結論として、アデノウイルス COVID-19 ワクチンは接種から 4 週間後まで TTS を誘発する可能性があり、特に血栓形成の危険因子を有する患者でその可能性が高い。最近ワクチン接種を受けた人が血栓症を示唆する頭痛または他の症状を呈した場合、臨床医は強い疑いをもち続けるべきである。血液検査によるスクリーニングを考慮すべきである。他の原因が認められない血小板減少症の場合は、さらなる画像検査および臨床検査を考慮してもよい。HIT 検査は TTS に対する感度がそれほど高くないため、PF4 ELISA HIT 検査の利用が必要である。また、TTS が疑われる患者または TTS が確認された患者へのヘパリンベースの製剤の使用を避けることも適切である。重要なことに、mRNA ベースの COVID-19 ワクチンも特定の症例で同定されており、アデノウイルスベースの COVID-19 ワクチンが TTS にもたらす唯一の影響が複雑化している。公衆衛生の取り組みでは、COVID-19 パンデミックを抑制するためのワクチン接種を推進すると同時に、TTS の早期発見と治療に引き続き焦点を当てていく必要がある。

補足資料

sj-docx-1-cath-10.1177_10760296211048815 - Supplemental material for COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis:

[Click here for additional data file.](#)^(54K, docx)

Supplemental material, sj-docx-1-cath-10.1177_10760296211048815 for COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis by Muhammad Usman Hafeez, Maha Ikram, Zunaira Shafiq, Azza Sarfraz, Zouina Sarfraz, Vikash Jaiswal, Muzna Sarfraz and Ivan Chérrez-Ojeda in Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis

脚注

利益相反の宣言: 著者らは、この論文の研究、著作権、および/または公表に関して利益相反の可能性がないことを宣言した。

資金提供: 著者は本論文の研究、執筆および/または公表に対して金銭的支援を受けていない。

ORCID iDs: Muhammad Usman Hafeez <https://orcid.org/0000-0002-3504-8237>

*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おりません。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。

Maha Ikram <https://orcid.org/0000-0001-9189-3112>

Zunaira Shafiq <https://orcid.org/0000-0002-8021-0889>

Azza Sarfraz <https://orcid.org/0000-0001-8206-5745>

Zouina Sarfraz <https://orcid.org/0000-0002-5132-7455>

Muzna Sarfraz <https://orcid.org/0000-0002-1406-5740>

補足資料:この記事の補足資料はオンラインで入手できる。

References

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, et al. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384:1964-1965. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Shay DK. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:1-14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Vayne C, Rollin J, Gruel Y, et al. PF4 Immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Marcucci R, Marietta M. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia: the elusive link between thrombosis and adenovirus-based SARS-CoV-2 vaccines. *Intern Emerg Med*. 2021:1-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Pai M, Chan B, Stall NM. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following adenovirus vector COVID-19 vaccination. *Sci Briefs Ontario COVID-19 Sci Advis Table*. [[Google Scholar](#)]
8. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2006;108:2937-2941. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Warkentin TE, Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Thromb Res*. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. U.S. FDA. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. [[Google Scholar](#)]
12. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie*. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

13. Sarfraz A, Sarfraz Z, Razzack AA, et al. Venous thromboembolism, corticosteroids and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 27. DOI: 10.1177/1076029621993573. Epub ahead of print 11 February 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*. 2021;372(71). 10.1136/bmj.n71. Epub ahead of print. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Sarfraz A, Sarfraz Z, Sanchez-Gonzalez M, et al. Randomized controlled trials of remdesivir in hospitalized coronavirus disease 2019 patients: a meta-analysis. *Turkish J Emerg Med*. 2021;21(2):43–50. 10.4103/2452-2473.309139. Epub ahead of print. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Organization WH. *Guidance for Clinical Case Management of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Following Vaccination to Prevent Coronavirus Disease (COVID-19): Interim Guidance, 19 July 2021*. World Health Organization; 2021. [[Google Scholar](#)]
17. 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](#)]
18. Chirumbolo S. Spotlight on adenovirus-based vaccines and rare thrombotic events. *Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211020828. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017;15(11):2099-2114. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Goldman M, Hermans C. Thrombotic thrombocytopenia associated with COVID-19 infection or vaccination: possible paths to platelet factor 4 autoimmunity. *PLoS Med*. 2021;18(5):e1003648-e1003648. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. EMA. AstraZeneca's COVID-19 Vaccine: EMA Finds Possible Link to Very Rare Cases of Unusual Blood Clots With Low Blood Platelets Statement Issued on April 4th, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusualblood-clots-low-blood>.
22. EMA 2021. COVID-19: latest updates. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-latest-updates>. [[Google Scholar](#)]
23. See I, Su JR, Lale A, et al. US Case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2. S vaccination. *Jama*. 2021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. 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. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. 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(23):2202-2211. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Onwuemene O, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia: research and clinical updates. *Hematol 2014, Am Soc Hematol Educ Progr B*. 2016;2016(1):262-268. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination [published online ahead of print 9 April 2021]. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2124–2130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. World Health Organization. Global advisory committee on vaccine safety (GACVS) review of latest evidence of rare

- adverse blood coagulation events with AstraZeneca COVID-19 vaccine (vaxzevria and covishield). 2021. [[Google Scholar](#)]
29. Minet V, Dogné J-M, Mullier F. Functional assays in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Molecules*. 2017;22(4):617. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Geeraerts T, Montastruc F, Bonneville F, et al. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine-induced cerebral venous thrombosis and thrombocytopenia: a missed opportunity for a rapid return of experience. *Anaesthesia. Crit care pain Med*. 2021;40(4):100889. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. American Society of Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia).

Articles from Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis are provided here courtesy of **SAGE Publications**
