

血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第1版
～アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチンによる脳静脈血栓症を中心に～

2021年5月

日本脳卒中学会、日本血栓止血学会

日本脳卒中学会・日本血栓止血学会
血小板減少症を伴う血栓症の診断と治療の手引き・第1版
～アストラゼネカ社 COVID-19 ワクチンによる脳静脈血栓症を中心に～

2021年5月

v.1.6 2021年5月10日

2学会合同手引き作成委員会（アイウエオ順）

一般社団法人 日本脳卒中学会

板橋 亮 : 岩手医科大学 脳神経内科・老年科（委員長）
河野浩之 : 杏林大学 脳卒中医学
坂井信幸 : 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
中川一郎 : 奈良県立医科大学 脳神経外科学
平野照之 : 杏林大学 脳卒中医学

一般社団法人 日本血栓止血学会

伊藤隆史 : 鹿児島大学 システム血栓制御学
射場敏明 : 順天堂大学 救急災害医学
土井洋平 : 大阪大学 大学院医学系研究科腎臓内科学
森下英理子 : 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学
安本篤史 : 北海道大学病院 検査・輸血部

目次

はじめに	p.3
1 TTS の診断と治療の手引き サマリー	
1) 診断から治療までのフローチャート	p.4
2) 候補となる治療法	p.5
2 TTS の概要	
1) TTS とは	p.6
2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位	p.6
3 TTS と HIT との関連	p.7
4 TTS の診断	
1) TTS を疑う臨床所見	p.7
2) 検査	p.8
3) 診断手順	p.8
4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント	p.8
5 TTS の治療 (脳静脈血栓症を中心に)	
1) 免疫グロブリン静注療法	p.9
2) ヘパリン類	p.9
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	p.10
4) ステロイド	p.10
5) 抗血小板薬	p.10
6) 血小板輸血	p.10
7) 新鮮凍結血漿	p.10
8) 血漿交換	p.11
9) 血栓溶解療法	p.11
10) 血管内治療	p.11
11) 開頭減圧術	p.11
12) 抗痙攣薬	p.12
13) 慢性期の治療	p.12
おわりに	p.13
付1) 脳静脈血栓症の診断	p.14
付2) COVID-19 ワクチンとは	p.15
文献	p.16
利益相反一覧	p.20

はじめに

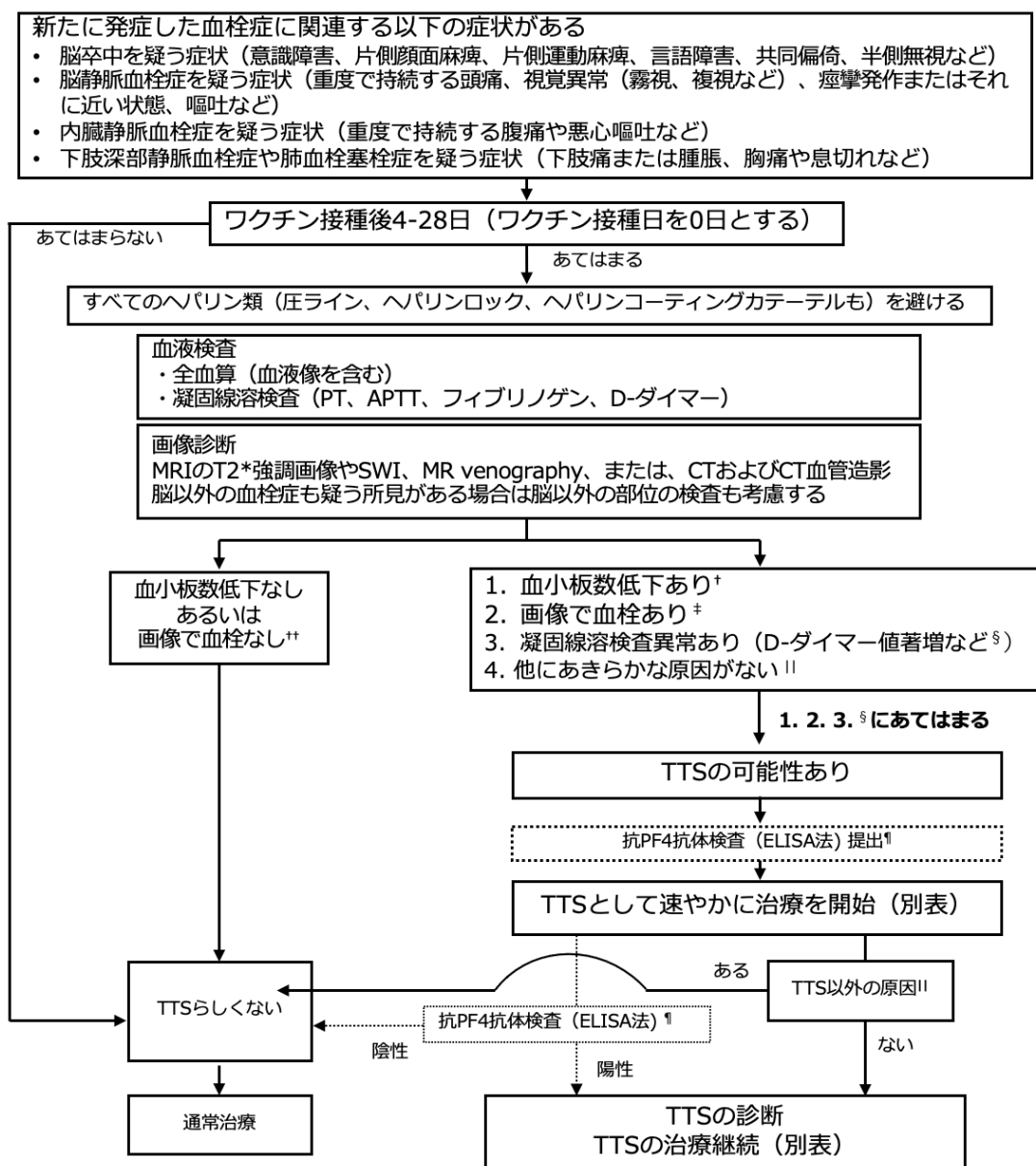
本手引き作成時点で、ワクチン接種後の血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）の診断と治療に関する確立したエビデンスは存在しない。本手引きは、主にアストラゼネカ社 COVID-19 ワクチン接種後の TTS、特に脳静脈血栓症（脳静脈洞血栓症も含む）を中心に、海外の症例の報告や病態が類似した疾患の診療を参考に作成した。今後の海外や国内からの報告によって本手引きの内容が変更になる可能性がある。患者の治療においては、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。

略語表

ADAMTS13	A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motifs 13 [von Willebrand 因子切断酵素]	
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association	米国心臓協会/米国脳卒中協会
aHIT	autoimmune Heparin-Induced Thrombocytopenia	自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症
APS	Antiphospholipid Syndrome	抗リン脂質抗体症候群
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AT	Antithrombin	アンチトロンビン
α 2PI	α 2-Plasmin Inhibitor	α 2プラスミンインヒビター
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
COVID-19	Corona virus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CVT	Cerebral Venous/ venous sinus Thrombosis	脳静脈血栓症（脳静脈洞血栓症を含む）
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	播種性血管内凝固
DOAC	Direct Oral Anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
EMA	European Medicine Agency	欧州医薬品庁
FDP	Fibrinogen/fibrin Degradation Products	フィブリノゲン・フィブリン分解産物
HIT	Heparin-Induced Thrombocytopenia	ヘパリン起因性血小板減少症
ITP	Immune Thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous Immunoglobulin	静注用人免疫グロブリン製剤
LIA	Latex Immunoassay	ラテックス凝集法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
PF4	Platelet Factor 4	血小板第4因子
PIC	Plasmin- α 2-plasmin Inhibitor Complex	プラスミン α 2-プラスミンインヒビター複合体
PNH	Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間-国際標準比
RCT	Randomized Controlled Trial	ランダム化比較試験
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（新型コロナウイルス）
SF	Soluble Fibrin	可溶性フィブリン
SWI	Susceptibility-Weighted Image	磁化率強調画像
TAT	Thrombin-Antithrombin complex	トロンビン-アンチトロンビン複合体
TMA	Thrombotic Microangiopathy	血栓性微小血管症
t-PA	tissue Plasminogen Activator	組織型プラスミノゲンアクチベータ
TTP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
TTS	Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome	血小板減少症を伴う血栓症

1. TTS の診断と治療の手引き サマリー

1) 診断から治療までのフローチャート (ver 1.6, 2021年5月10日)



・ 治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかに TTS の治療を開始する。

・ 非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合は TTS の可能性を考慮する。

・ 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。

・ TTS の診断は、TTS 以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。

† 血小板数はおよそ 15 万/ μ L 未満で、3 万/ μ L 以下になることがある

‡ 脳静脈血栓症 (脳出血を伴うこともある) の他にも、内臓静脈血栓症 (門脈系血栓 (症))、大動脈内血栓、肺血栓塞栓症、脳梗塞、急性心筋梗塞などが報告されている。

§ D-ダイマー値が著増 (基準値上限の 4 倍以上) の場合 TTS の可能性が高い。ただし、D-ダイマーが軽度上昇 (基準値上限の 1-2 倍程度) の TTS 症例も報告されているため、D-ダイマー値著増は診断には必須ではない。出血傾向に注意すべき TTS が報告されているので、必要に応じて、SF、TAT、PIC、FDP、 α 2PI、AT、プラスミノゲンなどを追加測定することを考慮する。

|| 除外すべき疾患は、血栓性微小血管症 (血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など)、免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、悪性腫瘍、血液がん など

¶ 抗血小板第 4 因子 (PF4) 抗体検査 (ELISA 法) が陽性の場合には TTS の確定診断となる。ただし、本手引き作成時点では検査の提出先、実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。

†† TTS は否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また経時的に TTS に進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみる。

2) 候補となる治療法 (ver 1.6, 2021年5月10日)

	血小板数			
	3万/ μ L以下	3万~5万/ μ L	5~10万/ μ L	10万/ μ L以上
1) 免疫グロブリン静注療法 ^{††} (高用量 IVIg、体重 1kg あたり 1g を 2 日間、完全分子型)	推奨する ^{††}			出血と血栓症のバランスを考慮し投与を検討する
2) ヘパリン類 ^{§§}	すべてのヘパリン類の使用を 避ける のが妥当であろう			
3) ヘパリン以外の抗凝固薬	専門家に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態、薬剤の特徴、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられるが、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。			
(a) アルガトロバン	血小板数の回復基調が見られるまでは投与を見合わせるのが妥当かもしれない。	HIT に対して適応のある抗トロンビン薬である。ベースラインの APTT が正常であれば、正常対照値の 1.5-2.5 倍程度を目安に投与量を増減するのが、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる。ただし、TTS では血小板数やフィブリノゲン値に応じて HIT よりも出血性副作用のリスクに注意する必要があり、十分な説明と注意深い用量調整が必要である。		
(b) 直接作用型経口抗凝固薬	治療薬の候補となり得るが、用法用量は不確定			
(c) フォンダパリヌクス	2.5 mg 製剤を考慮		体重に応じて 5/7.5 mg 製剤を考慮	
(d) ワルファリン	急性期の投与は 避ける 血小板数が回復するまではワルファリン単独での投与は 避ける			
4) ステロイド	血小板減少や出血が顕著な場合は、デキサメサゾン(40 mg/日、静注、4日間)もしくはプレドニゾロン(1-2mg/kg/日)の併用を考慮できる			
5) 抗血小板薬	抗血小板薬の使用は 避けた方がよい と考えられる			
6) 血小板輸血	原則として避ける。 ただし重篤出血合併や侵襲的処置が必要な場合は考慮可	避ける		
7) 新鮮凍結血漿	血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下(参考値: 150 mg/dL 以下またはこれ以下に進展する危険性がある場合)、PT 延長 (PT-INR 2.0 以上、または PT 30%以下)、APTT 延長(各施設における基準の上限の 2 倍以上、または 25%以下)を伴う場合には、投与を考慮			
8) 血漿交換	高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい			
9) 血栓溶解療法	禁忌			十分な科学的根拠はないが、患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい
10) 血栓回収療法	十分な科学的根拠はないが、出血リスク等患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。ただし、すべてのヘパリン(シリンジでのフラッシュ時や動脈圧ライン内に使用するヘパリン添加生理食塩水等を含め)を避ける。			
11) 開頭減圧術	脳ヘルニアを呈している大きな実質病変を伴うような重症の脳静脈血栓症においては妥当である			
12) 抗痙攣薬	痙攣発作を来した場合、抗痙攣薬の投与は妥当である			

TTS に対して、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないので、症例ごとの状況に応じ、個別に判断していただきたい。TTS は自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症(autoimmune HIT: aHIT)に類似していることから、海外では aHIT に準じた治療が報告されている。本手引き作成時点で候補となる治療法を挙げた。治療に当たっては最新版を参照されたい。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療も TTS の治療として**保険適応はない。**

† † TTS と考えられる場合、血小板減少や凝固異常が著しい症例の初期対応においては、高用量 IVIg を優先するのが妥当と考えられる。具体的な製剤は本文参照 (p.9)。

§ § TTS が疑われる時点で、すべてのヘパリン(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンロックや圧ラインを含め)を避ける。

2. TTS の概要

1) TTS とは

全世界で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対するワクチン接種が進む中、副反応として血小板減少を伴う血栓症が問題となっている。2021年3月以降、アストラゼネカ社アデノウイルスベクターワクチン（ChAdOx1 nCoV-19, VaxzevriaTM）接種後に、異常な血栓性イベントおよび血小板減少症をきたすことが報道され、4月7日に欧州医薬品庁（EMA）は「非常にまれな副反応」として記載すべき病態と結論づけている。4月9日にはドイツとノルウェー、4月16日には英国から ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に生じた血栓症のケースシリーズが相次いで報告された[1-3]。ヘパリン起因性血小板減少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia: HIT）と類似した病態と捉えられ、vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) や vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT) という名称が用いられたが、現在は血小板減少症を伴う血栓症（Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome: TTS）に統一された。なお、ChAdOx1 nCoV-19 と同じアデノウイルスベクターワクチンである Ad26. COV2. S（Janssen/Johnson & Johnson, 国内未承認）でも同様の TTS を生じることが報告されている[4-5]。

TTS の特徴は 1) ワクチン接種後 4-28 日に発症する、2) 血栓症（脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症など通常とは異なる部位に生じる）、3) 血小板減少（中等度～重度）、4) 凝固線溶系マーカー異常（D-ダイマー著増など）、5) 抗血小板第 4 因子抗体（ELISA 法）が陽性となる、が挙げられる。TTS の頻度は 1 万人から 10 万人に 1 人以下と極めて低い[6]。EMA は ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種を受けた 2,500 万人のうち、86 人に血栓が見つかり、18 人が死亡したと報告している[7]。しかし、これまでに報告された TTS の症例は、出血や著明な脳浮腫を伴う重症脳静脈血栓症が多く、致死率も高い。極めて稀な副反応であるが、臨床医（とくに脳卒中診療にかかわる医師）は TTS による脳静脈血栓症を熟知しておく必要がある。

2) ワクチン接種後 TTS の発症時期と血栓症の発症部位

本手引きの作成時点では、海外の報告や提言を参考に、ワクチン接種後の TTS の発症時期を 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日とする）とした[8-11]。なお、ワクチン接種 3 日後に血小板減少を伴う脳静脈血栓症を来した症例が報告されている[12]。今後、報告例が増加すれば基準が変更になる可能性がある。一方、TTS ではないワクチンに関連する典型的な副反応（接種部位の疼痛や圧痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒、発熱、関節痛、嘔吐など）はワクチン接種後 2-3 日以内に生じると言われている[13]。

ワクチン接種後の TTS による血栓症の発症部位として動脈系、静脈系ともに報告がある。特徴的なことは重症の脳静脈血栓症が多く、通常の脳静脈血栓症に比較して出血（出血性梗塞や脳出血など）を伴う頻度が高いことである。また、脳静脈血栓症と診断した場合でも、脳以外の複数部位に血栓症を合併している可能性を考慮する必要がある。これまでに、内臓静脈血栓症（門脈系血栓症）、脳梗塞（動脈系）、急性冠症候群、右室内血栓、肺血栓塞栓症、下肢静脈血栓症、下大静脈内血栓、脊髄周囲の静脈、大動脈内血栓などが報告されている[1-3]。

3. TTS とヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) との関連

ワクチン接種後に発症する TTS は HIT と病態が類似する疾患として報告された[14]。HIT はヘパリン投与が誘因となり、血小板第 4 因子/ヘパリン複合体に対する抗体が誘導され、血小板や単球の Fc γ RIIA への結合を介して、血小板の活性化やトロンビン過剰産生、血栓塞栓症、消費性血小板減少をきたす疾患である[15]。TTS においても、血小板第 4 因子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が血小板の活性化を惹起する可能性が想定されており、メカニズムの解明にむけた研究が続けられている[1, 14]。TTS と HIT は、ワクチンもしくはヘパリン曝露から血小板減少・血栓症を発症するまでの期間が類似しており（通常発症型 HIT ではヘパリン投与後 5-14 日で発症）、いずれの疾患も大部分の患者で ELISA 法での抗血小板第 4 因子抗体が陽性となり、抗体機能検査で血小板活性化能が確認される[1-3, 15]。両疾患で動静脈血栓症が観察されるが、血栓好発部位は異なり、TTS で脳静脈血栓症、内臓静脈血栓症（門脈系血栓（症））が多いと報告されているが、HIT では下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症が多い。また TTS では出血合併例がみられることも両者の相違点である。検査所見では、TTS で HIT よりも血小板減少や D-ダイマー上昇、フィブリノゲン低下などの凝固異常が顕著にみられる傾向がある[1-3, 16]。抗血小板第 4 因子抗体検出については、本邦で HIT の診断に用いられているラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）は、TTS では偽陰性になることが報告されているので、ELISA 法での確認が必要である[3-4]。また抗体機能検査で、典型的な HIT 患者由来の検体では生理的濃度のヘパリンを追加することで血小板活性化を認めるが、TTS 患者由来の検体ではヘパリン非依存性に血小板活性化を認めることが多い[1-3]。HIT の一型として、ヘパリン非依存性に血小板活性化を惹起する抗体の存在が知られており、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症（autoimmune HIT: aHIT）と呼ばれている。aHIT は顕著な血小板減少や DIC を合併することが報告されており[17]、TTS と類似した臨床像を示すことは興味深く、病態解明にむけた研究が望まれる。

4. TTS の診断

1) TTS を疑う臨床所見*

ワクチン接種後 4-28 日（ワクチン接種日を 0 日）に、新たに発症した血栓症に関連した以下の症状がある。ヘパリン使用の既往は問わない。

- a. 脳卒中を疑う症状（片側顔面麻痺、片側運動麻痺、言語障害、共同偏倚、半側空間無視など）
- b. 脳静脈血栓症を疑う症状（重度で持続する頭痛、視覚異常、痙攣発作またはそれに近い状態、悪心嘔吐など）
- c. 内臓静脈血栓症を疑う症状（重度で持続する腹痛、悪心嘔吐など）
- d. 深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症を疑う症状（下肢痛または腫脹、胸痛や息切れなど）
- e. 出血性梗塞、点状出血、皮下出血など出血傾向を伴う場合もある。

* 臨床所見で TTS を疑った場合、すべてのヘパリン類、ヘパリンコーティングカテーテル（圧ラインやヘパリンロックも）を避ける。

2) 検査

- a. **画像診断**：症状に合わせた血栓症の診断に必要な画像検査を選択する。

脳静脈血栓症が疑われる場合はMRI T2*強調画像やSWI、MR venography、またはCTおよびCT血管造影（静脈相を含む）を行う。また、非典型的な脳出血やくも膜下出血の場合はTTSの可能性を考慮する。その他の臓器血栓症が疑われる場合にも脳以外の臓器を調べるために造影CTや超音波検査を用いた検査を実施することを考慮する。

- b. **全血算（血液像を含む）**：血小板数の確認は必須である。

各施設の基準値未満（およそ15万/ μ L）で、3万/ μ L以下の著明な血小板数低下をきたすことがある[2-3]。

- c. **凝固線溶検査**：PT、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマーを測定する。

D-ダイマー値が著増（基準値上限の4倍以上）している場合、TTSの可能性が高い[8]。また、播種性血管内凝固（DIC）を合併し、出血傾向を呈するTTS（PT延長、フィブリノゲン低下）が報告されている[2-3]ので、必要に応じて凝固活性化マーカー（SFやTAT）、FDP、AT、プラスミノゲン、PIC、 α 2 PIなどの追加測定を考慮する。

- d. **抗血小板第4因子抗体（ELISA法）** [保険未収載]：陽性の場合、TTSの確定診断となる。

ELISA法による測定は本手引き作成時点では、保険収載されておらず、国内で測定はできない。

ELISA法の実施施設を調整中であり、決定次第、改定する。現在、国内で施行可能な抗血小板第4因子/ヘパリン複合体抗体（いわゆるHIT抗体）は、ラテックス凝集法（LIA）または化学発光免疫測定法（CLIA）であり、TTSでは偽陰性になることが報告されているので測定しないことを推奨する[3-4, 18]。

3) 診断手順

- a. ワクチン接種後に血小板数低下と血栓症を認めればTTSの可能性を考える。D-ダイマー値が著増（基準値上限の4倍以上）していればTTSの可能性は高いが、D-ダイマーが軽度上昇（基準値上限の1-2倍程度）のTTS症例も報告されているため、D-ダイマー値著増は診断に必須ではない[1]。TTSを疑えば、抗血小板第4因子抗体（ELISA）の結果を待たずにTTSとして治療（後述）を開始することを推奨する。
- b. 画像検査で血栓症を認めない、あるいは血小板数の低下がない場合は、TTSは否定的であるが偽陰性の可能性も否定できない。また、経時的にTTSに進行する場合もあるため、上記検査を適宜再検し、推移をみることを推奨する。

4) 鑑別すべき疾患と見分けるポイント

鑑別すべき疾患として、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）、血栓性微小血管症（TMA、血栓性血小板減少性紫斑病や溶血性尿毒症症候群など）、免疫性血小板減少症（ITP）、抗リン脂質抗体症候群（APS）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、悪性腫瘍、血液がんなどがある。しかし、治療の遅れは転帰を悪化させる恐れがあるため、鑑別診断を進めつつ速やかにTTSの治療を開始する。

本手引き作成時点で国内には TTS の確定診断を行う方法はなく、また、海外でもゴールドスタンダードとなる診断方法はまだ確立していない。そのため、TTS 以外の疾患を除外することが重要であり、確実な鑑別のためには血栓止血の専門家に相談する。以下は主な鑑別点である。

HIT: ヘパリン投与歴の聴取が重要となる。

TMA (TTP): 末梢血塗抹標本で破碎赤血球の確認、正球性貧血、高 LD 血症、ハプトグロビン著減、ADAMTS13 活性著減が鑑別のポイントとなる。

ITP: 鑑別が困難なことが多い。血小板減少のみがみられる場合や出血を伴う症例では ITP の可能性も考慮する。

APS: 抗リン脂質抗体 (ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β 2GPI 抗体) の存在証明が必要である。

PNH: 顕著な溶血所見 (正球性貧血、網状赤血球増多、間接ビリルビン増加、高 LD 血症、ハプトグロビン低下) が TTS との鑑別点だが、PNH 血球 (抗 CD55/CD59 抗体) の証明で確定させる。

5. TTS の治療 (脳静脈血栓症を中心に)

TTS は新しい疾患概念であり、有効性や安全性のエビデンスが確立した治療法は存在しないが、自己免疫性ヘパリン起因性血小板減少症 (autoimmune HIT: aHIT) と類似した病態であることから、aHIT に準じた治療 (免疫グロブリン静注療法ならびに抗凝固療法) が有効である可能性が欧米から報告されている。ただし、HIT とは異なり、血小板数やフィブリノゲン値の著しい減少、凝固時間の延長を伴うことが多く、出血 (重篤な出血性梗塞や脳出血など) を高頻度に合併することには注意が必要で、抗凝固療法に際しては出血と血栓症のリスクバランスを考慮する必要がある。本項では、本手引き作成時点において候補となる治療法について述べる。なお、本手引き作成時点では、いずれの治療も TTS の治療として保険適応はない。

1) 免疫グロブリン静注療法 (1g/kg/日, 2 日間) [保険適応外]

静注用ヒト免疫グロブリン製剤 (IVIg 製剤) を高用量投与 (体重 1kg あたり 1g を 2 日間) することが推奨される。IVIg 製剤は、抗血小板第 4 因子抗体が Fc γ RIIA を介して血小板や単球/マクロファージを活性化するのを抑制し、TTS の病態を改善できる可能性が示唆されている。このため、投与する IVIg 製剤は Fc 部分が保持された完全分子型である必要がある (10% 製剤であれば、本邦ではすべて完全分子型である; 献血ヴェノグロブリン IH 10% 静注、献血ポリグロビン N 10% 静注、ピリヴィジェン 10% 点滴静注)。TTS に類似する aHIT では高用量 IVIg の有効性が示唆されていて [19-21]、TTS においても高用量 IVIg による経過の好転が報告されている [1-3]。

2) ヘパリン類

TTS においてヘパリン類が病態を悪化させるという直接的なエビデンスは報告されていないが、HIT に準じ、現時点では未分画ヘパリンおよび低分子ヘパリンの使用は避けるのが妥当であろう。

3) ヘパリン以外の抗凝固薬

専門家に相談のうえ、出血と血栓症のリスクバランスを考慮し、以下の抗凝固薬の投与を検討する。薬剤の選択にあたっては、患者の状態（腎機能、肝機能、意識レベル、出血リスクなど）、薬剤の特徴（用量調整のしやすさ、投与経路、モニタリング方法、半減期、費用など）、使用経験などをもとに判断する。重篤な出血症状を認める場合、上記 IVIg 製剤を先行させるのが妥当と考えられる[8,11]が、血小板数が回復基調を示して出血リスクが回避され次第、血栓症の治療のために以下のいずれかの抗凝固薬の投与を開始する。

- a. **アルガトロバン**：HIT に対して適応のある抗トロンビン薬である。血小板数が 5 万/ μ L 以上でベースラインの APTT が正常であれば、正常対照値の 1.5-2.5 倍程度を目安に投与量を増減するのが、エビデンスに乏しいものの妥当と考えられる[11]。ただし、TTS では血小板数やフィブリノゲン値に応じて HIT よりも出血性副作用のリスクに注意する必要がある、十分な説明と注意深い用量調整が必要である。また、APTT 試薬には多様性があり、アルガトロバンに対する感受性も異なるため、高感度の試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも高く、感度の低い試薬を用いている施設では治療域が 1.5-2.5 倍よりも低くなることに注意が必要である。
- b. **直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC)**：比較的軽症で内服可能な状況であれば、治療薬の候補となり得る。用量をどのように調節するかは不確定である。[脳静脈血栓症については保険適応外]
- c. **フォンダパリヌクス**：血小板数が 5 万/ μ L 以上の場合には、体重に応じて 5/7.5 mg 製剤の投与を考慮する[11]。血小板数が 3-5 万/ μ L の場合には 2.5 mg 製剤の投与を考慮する。半減期が 14-17 時間と長く、中和剤がないため、出血性副作用に注意する必要がある。[脳静脈血栓症については保険適応外]
- d. **ワルファリン**：HIT では、ワルファリンはプロテイン C 系を抑制し、導入時期の血栓リスクを高めることから、HIT では急性期には投与しないことが推奨されている。TTS においてもこれに準じて血小板数が回復するまではワルファリン単独での投与を避けるべきと考えられる。

4) ステロイド

血小板減少や出血が顕著な場合、デキサメサゾン (40 mg/日, iv, 4日間) もしくはプレドニゾン (1-2 mg/kg/日) の併用を考慮できる。有効性に関するコンセンサスは得られていないが、有害性を上回る可能性が考えられる。ただしワクチンの効果を損ねる可能性は否定できない。ステロイドによって血栓症が増悪する懸念もあるため、投与に当たっては十分な説明とモニタリングが必要である。

5) 抗血小板薬 (アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、シロスタゾールなど)

HIT ではヘパリン以外の抗凝固薬のみで治療することが提案されており、TTS でもこれに準じて抗血小板薬の使用は避けた方が良いと考えられる。抗血小板薬のみでは TTS における血小板活性化を抑制しきれないことが想定され、出血のリスクを増大させるおそれがある。動脈系の血栓症を併発している患者で、ヘパリン以外の抗凝固薬に加えて抗血小板薬を投与することの有効性は不明であ

る。また、TTS 以外の疾患に対して抗血小板薬を使用している患者で、抗血小板薬を中止または継続してよいかどうかを判断する十分なデータはない。

6) 血小板輸血

原則として血小板輸血を**避ける**。ただし重篤な出血合併症があったり、侵襲的な処置が必要となった場合は考慮してもよい。

7) 新鮮凍結血漿

血液製剤の使用指針に基づき、フィブリノゲン低下（参考値：150 mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合）、PT 延長（PT-INR 2.0 以上、または PT 30%以下）、APTT 延長（各施設における基準の上限の 2 倍以上、または 25%以下）を伴う場合には、新鮮凍結血漿の補充を考慮する。

8) 血漿交換 [保険適応外]

高用量 IVIg に治療抵抗性を示す場合、血漿交換を考慮できる。血漿交換を繰り返すことにより、抗血小板第 4 因子抗体を低下させ、血小板の活性化を抑えられる可能性が、HIT において報告されている[22]。ただし、抗血小板第 4 因子抗体を完全に除去することは困難であり、出血のリスクも伴うことから、高用量 IVIg に治療抵抗性を示す症例に限定することが望ましい。

9) 血栓溶解療法（局所および全身投与） [保険適応外]

頭蓋内出血を伴わず血小板数が 10 万/ μ L 以上を保っている TTS 関連脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、出血リスク等患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。

TTS における脳静脈血栓症に関する AHA/ASA Stroke Council Leadership からの報告に血栓溶解療法に関する記載はない[23]。また、渉猟した限りにおいて TTS 関連脳静脈血栓症に対して血栓溶解療法を行った報告はない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓溶解療法のエビデンスは十分ではない。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対して血栓溶解薬の全身もしくは局所投与の効果を検討した無作為化試験はなく、観察研究およびそのメタ解析では転帰が良好であったとの報告もあるものの、出血合併症増加も示唆されている[24-26]。これらを踏まえ、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019] では、通常の脳静脈血栓症に対してウロキナーゼもしくは t-PA の局所投与を「考慮してもよい（グレード C1）」としている[27]。

10) 血栓回収療法 [保険適応外]

TTS 関連脳静脈血栓症に対する血栓回収療法の実施は、十分な科学的根拠がないことを踏まえ、患者の条件等を慎重に検討した上で考慮してもよい。但し、ヘパリン使用を避けることに十分注意する。

TTS 関連脳静脈血栓症に対して血栓回収を行った症例が 1 例報告されているが転帰は不良であった[2]。AHA/ASA Stroke Council Leadership からの報告に血栓回収療法に関する記載はない

[23]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法に関して、本邦の脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019] では記載がない[27]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に対する血栓回収療法は、観察研究を主体としたメタ解析でその有効性が示唆されたものの[28-29]、無作為化試験で転帰改善効果は示されなかった[30]。最も留意すべき点は、HIT の治療時と同様に、ヘパリン使用を避けることである。シリンジでのフラッシュ時や動脈圧ライン内に使用するヘパリン添加生理食塩水等を含め、すべてのヘパリン類は避ける。HIT 症例において、生理食塩水に抗凝固薬は添加せず、アルガトロバンを持続投与した状態での血管内治療が報告されている[31-32]。

11) 開頭減圧術

脳ヘルニアを呈している大きな実質病変を伴うような重症の脳静脈血栓症においては開頭減圧術によって救命及び予後改善が示されている[33-34]。またシステマティックレビューにおいても重症例において救命のみならず良好な機能予後が得られる可能性が指摘されている[35]。エビデンスレベルは高くないものの倫理的観点からランダム化比較試験 (RCT) は困難であり、救命及び機能予後改善効果が見込まれることから 2015 年の ESO ガイドラインにおいても強く推奨されている[36]。以上より重症例において開頭減圧術は妥当である。しかし TTS と脳静脈血栓症を合併した場合の十分な科学的根拠はない。

12) 抗痙攣薬

脳静脈血栓症における痙攣誘発因子のうち、急性期発作が遅発性発作の最も重要な要因であり、テント上実質病変は急性期及び遅発性発作の両方に関連することが示されている[37]。脳静脈血栓症における抗痙攣薬の投与による一次予防、二次予防の効果を支持するエビデンスはこれまでに示されていないが、痙攣は急性期死亡と関連するため痙攣を認める症例では抗痙攣薬の投与は妥当である[36, 38-39]。

13) 慢性期の治療

TTS の慢性期においては PT-INR 2.0-3.0 を目標としたワルファリンによる抗凝固療法の継続を考慮する。ワルファリン終了前に血小板数、D-ダイマーの正常化と血小板第 4 因子に対する抗体陰性化を確認することは参考になる。

血小板減少を伴わない脳静脈血栓症における慢性期抗凝固療法は、少なくとも 3 ヶ月間の継続が妥当とされているが、症例によっては 3 ヶ月以上の継続が選択され得る[40]。しかし、TTS に関連した脳静脈血栓症における適切な抗凝固療法継続期間は不明である。抗凝固療法を中止する前には必ず血小板数や D-ダイマーが正常化していることを確認し、血小板第 4 因子に対する抗体が陰性化していることも確認したい[41]。血小板減少を伴わない脳静脈血栓症に関しては、ダビガトラン [保険適応外] とワルファリンを比較した無作為化試験[42]や、直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) [保険適応外] の安全性を示唆するメタ解析[43]もある。これらを踏まえて、AHA/ASA Stroke Council Leadership からの報告では、患者における要因を考慮した上で、血小板が完全に回復した後より、DOAC [保険適応

外] もしくはワルファリンを使用することを提案している[23]。また、TTS 発症例または TTS の可能性がある症例では、2 回目のアストラゼネカ社ワクチン投与は避けるべきである[41]。

おわりに

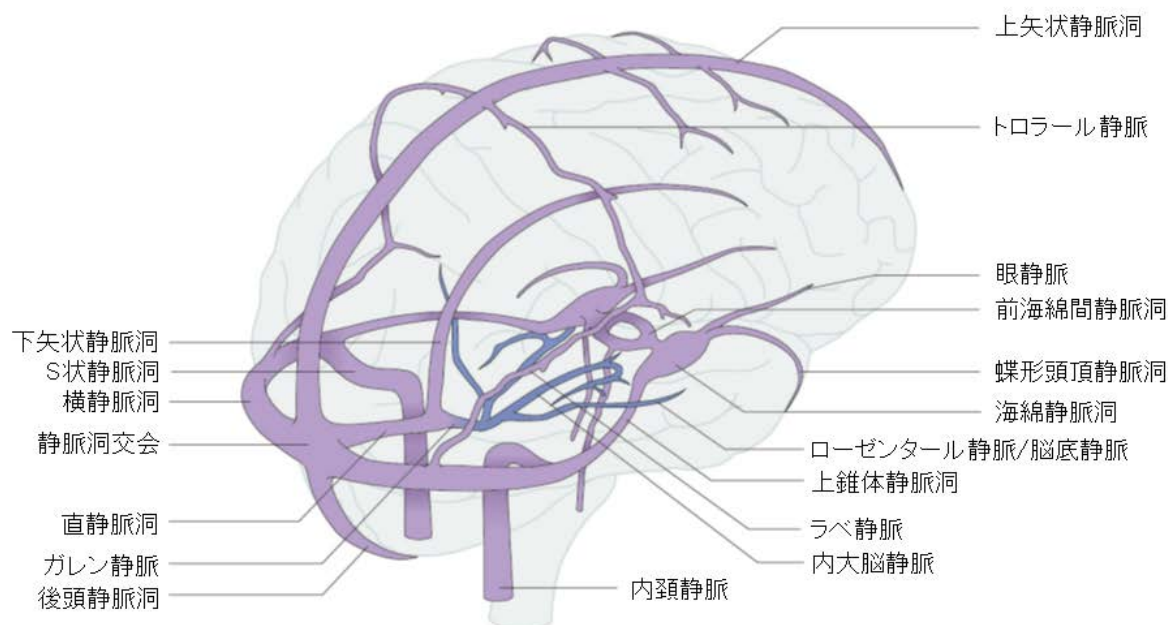
本手引きは COVID-19 ワクチンに関連した疾患に対する診断や治療をまとめ、日常診療で遭遇した場合の対応方法を提言するために作成したものであり、ワクチン接種に伴う副反応を強調したものではない。ワクチン接種によって万が一、副反応（TTS）が発生した場合は、本手引きを参考に適切な医療の提供に務めていただきたい。

TTS は新しい概念の病態であり、確定診断のための抗体検査（ELISA 法）の導入、治療の候補薬の保険収載、さらにはワクチンとの因果関係の解明など、多くの課題が残されている。今後、新たな知見が加わる度に、本手引きは改訂していく予定である。読者には最新版を参照されたい。

謝辞：本手引きの作成にあたっては、橋本洋一郎先生(熊本市民病院 脳神経内科)から医学専門家としての意見をいただいた。

付1) 脳静脈血栓症の診断

脳静脈洞の解剖



脳静脈系の解剖図：主な脳静脈及び脳静脈洞を示す。青色の血管は深部静脈を示す。
Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)を改変

脳静脈血栓症の臨床症状

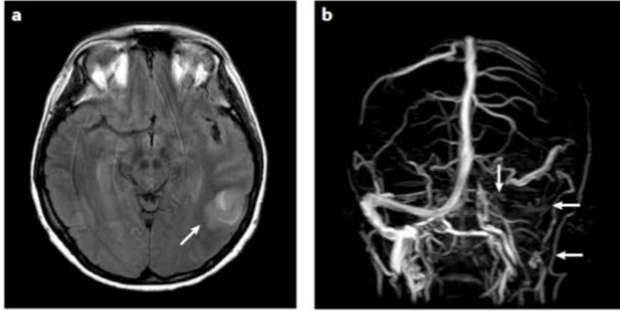
脳静脈血栓症の臨床症状

- 頭痛：70-90%
- 痙攣：30-40%
- うっ血乳頭：30-60%
- 局所運動麻痺：30-50%
- 失語：15-20%
- 精神状態障害：15-20%
- 昏睡：5-15%
- 運動失調：稀

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

脳静脈血栓症の画像

左側頭葉実質病変

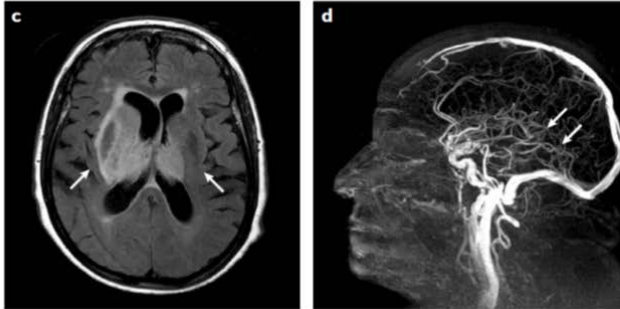


脳実質病変を伴う脳静脈血栓症のMR画像

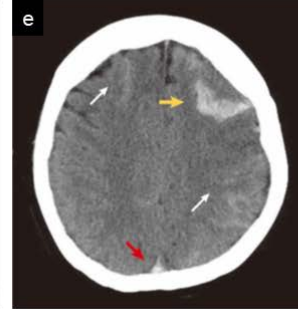
- a: FLAIR像にて左側頭葉に高信号を呈する実質病変(矢印)を認める。
- b: MRAにて左横静脈洞及びS状静脈洞の欠損像(矢印)を認める。
- c: FLAIR像にて両側視床及び右基底核の浮腫(矢印)を認める。
- d: MRAにて深部静脈系の欠損像(矢印)を認める。
- e: 単純CTにて左前頭葉に脳内出血(黄矢印)、両側にくも膜下出血(白矢印)、上矢状静脈洞に高吸収域(赤矢印)を認める。

Silvis SM et al, Nature Reviews Neurology 13, 555-565(2017)より改変

両側視床の浮腫



左前頭葉実質病変



付2) COVID-19 ワクチンとは

現在、国内で使用可能または承認申請中の COVID-19 感染症に対するワクチン

製造企業	商品名	国内承認	開発コード	種類	回数
ファイザー /ビオンテック	コミナティ	済	BNT162b2	mRNA	2回 (3週間あけて)
モデルナ	未定	申請中	mRNA-1273	mRNA	2回 (4週間あけて)
アストラゼネカ	未定	申請中	ChAdOx1 nCov-19	組み換えチンパンジー アデノウイルスベクター	2回 (4~12週間あけて)
ヤンセン/ジョンソン &ジョンソン	未定	未申請	Ad26. COV2. S	ヒトアデノウイルスベクター	1回

文献

1. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
2. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, Wiedmann M, Aamodt AH, Skattør TH, Tjønnfjord GE, Holme PA. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 9. doi: 10.1056/NEJMoa2104882.
3. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, Goldblatt D, Kotoucek P, Thomas W, Lester W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa2105385.
4. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K: Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Apr 14: NEJMc2105869. doi: 10.1056/NEJMc2105869.
5. See I, Su JR, Laie A, Woo EJ, Guh AY, Shimabukuro TT, Streiff MB, Rao AK, Wheeler AP, Beavers S, Durbin AP, Edwards K, Miller E, Harrington TA, Mba-Jonas A, Nair N, Nguyen DT, Talaat KR, Urrutia VC, Walker SC, Creech CB, Clark TA, DeStefano F, Broder KR. US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination. March 2 to April 21, 2021 *JAMA*. Published online April 30, 2021. doi:10.1001/jama.2021.7517
6. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021 DOI:10.1056/NEJMe2106315
7. <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00932-0> (2021/05/07 アクセス)
8. ISTH Interim Guidance for the diagnosis and treatment on vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (Updated 20 April, 2021) <https://www.isth.org/news/561406/> (2021/05/07 アクセス)
9. Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia) (Version 1.4; last updated April 29, 2021) <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia> (2021/05/07 アクセス)
10. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pötzsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481.
11. Gresele P, Marietta M, Ageno W, Marcucci R, Contino L, Donadini MP, Russo L, Tiscia GL, Palareti G, Tripodi A, Mannucci PM, De Stefano V. Management of cerebral and splanchnic vein thrombosis associated with thrombocytopenia in subjects previously vaccinated with Vaxzevria (AstraZeneca): a position statement from the Italian Society for the Study of Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Blood Transfus*. 2021 Apr 15. doi: 10.2450/2021.0117-21.

12. Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) –COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EPITT no:19683 https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf (2021/05/07 アクセス)
13. Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])). An overview of Vaxzevria and why it is authorised in the EU. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf (2021/05/07 アクセス)
14. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, Albisetti M, von Auer C, Ay C, Korte W, Scharf RE, Pöttsch B, Greinacher A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie*. 2021 Apr 1. doi: 10.1055/a-1469-7481.
15. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 252-61. doi: 10.1056/NEJMcp1411910.
16. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost*. 2005; 94: 132-135. doi: 10.1160/TH04-12-0825.
17. Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2017; 15: 2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813.
18. latton S, Bartlett A, MacCallum P, Makris M, McDonald V, Singh D, Scully M, Pavord S. Evaluation of laboratory assays for anti-Platelet Factor 4 antibodies after ChAdOx1 nCOV-19 vaccination. *J Thromb Haemost*. 2021 May 10. doi: 10.1111/jth.15362.
19. Padmanabhan A, Jones CG, Pechauer SM, Curtis BR, Bougie DW, Irani MS, Bryant BJ, Alperin JB, Deloughery TG, Mulvey KP, Dhakal B, Wen R, Wang D, Aster RH. IVIg for Treatment of Severe Refractory Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Chest*. 2017; 152: 478-485. doi: 10.1016/j.chest.2017.03.050.
20. Warkentin TE, Climans TH, Morin P-A: Intravenous Immune Globulin to Prevent Heparin-Induced Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1845-1848. doi: 10.1056/NEJMc1801799.
21. Warkentin TE. High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2019; 12: 685-698. doi: 10.1080/17474086.2019.1636645.
22. Warkentin TE, Sheppard JA, Chu FV, Kapoor A, Crowther MA, Gangji A. Plasma exchange to remove HIT antibodies: dissociation between enzyme-immunoassay and platelet activation test reactivities. *Blood*. 2015; 125: 195-198. doi: 10.1182/blood-2014-07-590844.
23. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Sinus Thrombosis with Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*. 2021 Apr 29. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564.

24. Viegas LD, Stolz E, Canhão P, Ferro JM. Systemic thrombolysis for cerebral venous and dural sinus thrombosis: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37: 43-50. doi: 10.1159/000356840.
25. Stam J, Majoie CBLM, van Delden OM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke.* 2008; 39: 1487-1490. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502658.
26. Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W. Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1055-1062. doi: 10.1160/TH10-05-0311.
27. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2019 対応] 協和企画 東京
28. Siddiqui FM, Dandapat S, Banerjee C, Zuurbier SM, Johnson M, Stam J, Coutinho JM. Mechanical thrombectomy in cerebral venous thrombosis: systematic review of 185 cases. *Stroke.* 2015; 46: 1263-1268.
29. Ilyas A, Chen CJ, Raper DM, Ding D, Buell T, Mastorakos P, Liu KC. Endovascular mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a systematic review. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 1086-1092. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012938.
30. Coutinho JM, Zuurbier SM, Boussier MG, Ji X, Canhão P, Roos YB, Crassard I, Nunes AP, Uyttenboogaart M, Chen J, Emmer BJ, Roosendaal SD, Houdart E, Reekers JA, van den Berg R, de Haan RJ, Majoie CB, Ferro JM, Stam J; TO-ACT investigators. Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 966-973. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1022.
31. Alaraj A, Wallace A, Tesoro E, Ruland S, Amin-Hanjani S, Charbel FT, Aletich V. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Neurointerv Surg.* 2010; 2: 371-378. doi: 10.1136/jnis.2010.002840.
32. Alaraj A, Tobin M, Birk D, Aletich V. Role of argatroban during neurointerventional procedures in patients with heparin induced thrombocytopenia. *J Neurointerv Surg.* 2014; 6: 630-632. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010712.
33. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, Denier C, Boussier MG. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke.* 2010; 41: 727-731. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572909.
34. Aaron S, Alexander M, Moorthy RK, Mani S, Mathew V, Patil AK, Sivadasan A, Nair S, Joseph M, Thomas M, Prabhu K, Joseph BV, Rajshekhar V, Chacko AG. Decompressive craniectomy in cerebral venous thrombosis: a single centre experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 995-1000. doi: 10.1136/jnnp-2012-303356.
35. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, Canhão P, Barinagarrementeria F, Cucchiara B, Derex L, Lichy C, Masjuan J, Massaro A, Matamala G, Poli S, Saadatnia M, Stolz E, Viana-Baptista M, Stam J, Boussier MG;

- Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators: Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke*. 2011; 42: 2825-2831. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615393.
36. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, di Minno M, Maino A, Martinelli I, Masuhr F, Aguiar de Sousa D, Stam J; European Stroke Organization. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol*. 2017; 24: 1203-1213. doi: 10.1111/ene.13381.
 37. Davoudi V, Keyhanian K, Saadatnia M. Risk factors for remote seizure development in patients with cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Seizure*. 2014; 23: 135-139. doi: 10.1016/j.seizure.2013.10.011.
 38. Price M, Günther A, Kwan JSK. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 21;4(4):CD005501. doi: 10.1002/14651858.CD005501.pub4.
 39. Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis: risk factors and role of antiepileptics. *Stroke*. 2008; 39: 1152-1158. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.487363.
 40. Caprio F, Bernstein RA. Duration of Anticoagulation After Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Neurocrit Care*. 2012; 16: 335-342. doi: 10.1007/s12028-011-9661-1.
 41. Pavord S, Lester W, Makris M, Scully M, Hunt B. Guidance from the Expert Haematology Panel (EHP) on Covid-19 Vaccine-induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis (VITT). (Updated Guidance on Management. Version 1.7, 20 April, 2021). <https://b-s-h.org.uk/media/19590/guidance-version-17-on-mngmt-of-vitt-20210420.pdf> (2021/05/07 アクセス)
 42. Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, Kobayashi A, Alasheev A, Canhão P, Karpov D, Nagel S, Posthuma L, Roriz JM, Caria J, Frässdorf M, Huisman H, Reilly P, Diener HC ; for the RE-SPECT CVT Study Group. Safety and Efficacy of Dabigatran Etxilate vs Dose-Adjusted Warfarin in Patients With Cerebral Venous Thrombosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1457-1465.
 43. Lee GKH, Chen VH, Tan CH, Leow AST, Kong WY, Sia CH, Chew NWS, Tu TM, Chan BPL, Yeo LLL, Sharma VK, TanBYQ. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with vitamin k antagonist in cerebral venous thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 50: 724-731. doi: 10.1007/s11239-020-02106-7.

利益相反一覧
対象：COVID-19 ワクチン関連企業、2018-2020 年

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
板橋 亮	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
河野浩之	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
坂井信幸	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
中川一郎	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
平野照之	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
伊藤隆史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
射場敏明	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
土井洋平	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
森下英理子	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
安本篤史	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

②株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬 1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上のものを記載

A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上のものを記載 A:50 万円以上、B: 100 万円以上、C: 200 万円以上

⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費 1 つの企業・団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 1,000 万円以上、C: 2,000 万円以上

⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 1 つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑧企業などが提供する寄附講座企業などからの寄附講座に所属している場合に記載

A:あり、B: なし

⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上のものを記載

A:5 万円以上、B: 20 万円以上、C: 50 万円以上

申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項

⑩企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額 1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上

⑪株の保有と、その株式から得られる利益（1 年間の本株式による利益）1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5%以上保有のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上、D: 当該全株式の 5%以上を保有

⑫企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 1 つの特許使用料が年間 100 万円以上のものを記載

A:100 万円以上、B: 500 万円以上、C: 1,000 万円以上