

Oxford-AstraZeneca COVID-19 疫苗引發的血栓及因應方式

林嘉俊¹ 江建勳^{1,2,3}

歐洲各國陸續出現在施打牛津阿斯特捷利康新冠肺炎疫苗後出現腦竇靜脈血栓和血小板過低症的案例，此現象已被命名為疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症。目前發生疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症的機轉仍未完全確立，且對於亞洲人的風險仍舊不明。本專論探討牛津阿斯特捷利康新冠肺炎疫苗相關之疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症的流行病學、機轉、診斷標準及治療。

(台灣家醫誌 2021; 31: 96-102) DOI: 10.3966/168232812021063102003

關鍵詞：牛津新冠肺炎疫苗、腦竇靜脈血栓、疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症

前 言

牛津阿斯特捷利康新冠肺炎疫苗 (Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine, 簡稱AZ疫苗) 已通過世界衛生組織(World Health Organization)、歐盟及我國緊急授權使用，目前已在多國施打。我國於2021年3月22日開始在第一線醫護人員接種AZ疫苗，4月12日起開放中央及地方政府防疫人員以及國籍航空機組員、國際商船船員、防疫車隊駕駛、防疫旅宿實際執行居家檢疫工作之第一線人員等高接觸風險工作者接種AZ疫苗[1]。然而，歐盟、英國、北歐等大規模施打疫苗的國家，近期陸續出現施打AZ疫苗後發生腦竇靜脈血栓(cerebral sinus vein thrombosis, CSVT)和

血小板過低症的案例。此現象已被命名為疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT)。目前發生VITT的機轉仍未完全確立，且對於亞洲人的風險仍舊不明，讓國內民眾對施打AZ疫苗產生疑慮。本文將整理現有證據及國外醫療機構建議，探討施打AZ疫苗後發生VITT的可能機轉，及臨床醫師如何辨別並處理這類病人。

COVID-19疫苗現況

2020年12月至2021年3月之間，歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)一共已經核准4種COVID-19疫苗供全境施打，包括輝瑞(Pfizer/BioNTech)

¹台大醫院家庭醫學部、²台灣大學醫學院家庭醫學科、³台灣大學醫學院藥理學研究所

受理日期：110年4月20日 修改日期：110年4月30日 同意刊登：110年5月13日

通訊作者：江建勳

通訊地址：10048台北市中正區中山南路7號 E-mail: jiansie@ntu.edu.tw

BNT162b2疫苗、莫德納(Moderna) mRNA-1273疫苗、嬌生(Johnson & Johnson/Janssen) Ad26.COVS.2疫苗及Oxford-AstraZeneca研發的ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) AZ疫苗(表1) [2]。迄今美國疾病管制暨預防中心(Centers for Disease Control and Prevention)除了AZ疫苗以外，已經核准了其他三種疫苗的接種。

輝瑞及莫德納研發的疫苗皆為mRNA疫苗，將可製造SARS-CoV-2病毒棘狀蛋白(spike protein)的mRNA接種至人體後，會至核糖體(ribosomes)製造棘狀蛋白，藉此驅動免疫系統記憶與攻擊此類病毒蛋白，最終mRNA將被細胞捨棄[3]。AZ及嬌生各別研發的疫苗皆為病毒載體疫苗(AZ使用黑猩猩腺病毒，嬌生使用人類腺病毒Ad26)。病毒載體疫苗先將病毒載體(一般為腺病毒，

adenovirus)的自我複製能力消除，再將一段製造病毒棘狀蛋白的RNA或DNA放入腺病毒基因序列中，接種至人體後製造抗原以刺激免疫系統產生抗體。由莫斯科Gamaleya研究院(Gamaleya Research Institute)與俄羅斯國防部共同開發的Sputnik V (Gam-COVID-Vac)疫苗也是屬於病毒載體疫苗，但迄今未被歐盟及美國採用。目前仍在研發中的Novavax疫苗則是屬於蛋白質次單元(protein subunit)疫苗。蛋白質次單元疫苗將結合類病毒奈米粒子的蛋白質傳遞至接種者體內，免疫系統即可迅速產生抗體。中國科興生物開發的CoronaVac疫苗、中國醫藥集團(Sinopharm)的BBIBP-CorV和Vero cell皆為傳統的去活性全病毒疫苗，目前並未取得美國及歐盟的緊急授權。

台灣方面，截至2021年5月19日已經有國光生技、高端疫苗和聯亞生技三

表1 COVID-19疫苗現況

公司	疫苗名	疫苗種類	美國核准 狀況(至 5/19)	歐盟核准 狀況(至 5/19)	最佳劑量
AstraZeneca	AZD1222	重組病毒載體	審核中	是	2劑
Moderna	mRNA-1273	mRNA	是	是	2劑
Johnson & Johnson	JNJ-78436735	重組病毒載體	是	是	1劑
Pfizer/BioNTech	BNT162b2	mRNA	是	是	2劑
Novavax	NVX-CoV2373	蛋白質次單位	審核中	審核中	2劑
Gamaleya	Sputnik V	重組病毒載體	否	否	2劑
Sinovac	CoronaVac	全病毒疫苗	否	否	2劑
國光生技	AdimrSC-2f	重組蛋白	否	否	未知(第1期 臨床試驗)
高端疫苗	MVC-COV1901	重組棘蛋白	否	否	未知(第2期 臨床試驗)
聯亞生技	UB-612	多重表位次單位	否	否	未知(第2期 臨床試驗)

資料來源：參考文獻2

家廠商投入疫苗的研發，其中國光生技的AdimrSC-2f重組蛋白（COVID-19 S蛋白片段）疫苗因第1期臨床試驗無法決定最適劑量而卡關。高端疫苗的MVC-COV1901是技轉自美國國衛院(NIH)，以重組棘蛋白作為疫苗抗原，目前已進入第2期臨床試驗。聯亞生技的UB-612多重表位次單位疫苗(Multitope Protein/Peptide-based Vaccine, MPV)目前也已進入第2期臨床試驗。

AZ疫苗簡介

AZ之ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222)疫苗是含有SARS-CoV-2病毒棘狀蛋白基因之非複製型腺病毒(ChAdOx1-S)載體之疫苗[4]。施打兩劑AZ疫苗的保護力為76%（95%信賴區間68-82%），且保護力可能會因間隔拉長而增加（施打間隔平均為80天）[5]。另一項研究顯示接種一劑AZ疫苗21天後的效力為64.1%（95%信賴區間50.5-73.9%）[6]。英國的真實世界數據則顯示在接種一劑AZ疫苗28至34天後的效力為60%（95%信賴區間41-73%），35天後增加至73%（95%信賴區間27-90%）[7]。

AZ疫苗已經在歐洲各國被大規模施打。然而，歐盟、英國、北歐等國家陸續出現施打AZ疫苗後出現腦竇靜脈血栓(cerebral sinus vein thrombosis, CSVT)和血小板低下症的案例[8,9]，讓各國對於是否繼續施打AZ疫苗產生分歧。截至2021年5月19日，韓國建議30歲以下民眾施打AZ疫苗以外的其他疫苗，英國、比利時僅讓40歲以上人士施打AZ疫苗，義大利和西班牙僅限60歲以上人士施打AZ疫苗，法國建議55歲以下人士即使施打過AZ疫苗，第二劑也應改為施打其他疫

苗。歐洲藥物管理局(European Medicines Agency, EMA)於2021年4月7日表示，AZ疫苗之注射，與注射後出現血栓、血小板低下的事件可能有關聯，但因施打AZ疫苗於預防COVID-19感染、感染後重症、住院及死亡之臨床效益，仍大於接種後發生不良反應之風險，利大於弊，所以建議繼續施打[10]。牛津大學一項研究也指出每100萬名感染新冠肺炎的患者，約39人在兩週內出現CVST，風險是注射AZ疫苗的八倍，希望當局和公眾衡量利害時考慮這一點[11]。然而丹麥已於2021年4月14日宣布停用AZ疫苗，成為全球第一國停用此疫苗的國家。

流行病學

疑似AZ疫苗引發的血栓與血小板過低，目前被稱為疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症(vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) [8,9]。它的發生率在12.5萬分之一與1百萬分之一之間[10]。迄今為止，大多數受影響的患者是55歲以下的女性，VITT在接種疫苗後5至20天內發生。德國與奧地利目前有11例接種後發生血栓或血小板低下症，年齡分佈為22至49歲，其中9位發生CSV T、3位發生脾靜脈栓塞、3位發生肺栓塞，而所有人之中有6位已經死亡[8]。挪威迄今已有5例接種後發生血栓或血小板低下症，年齡分佈為32至54歲，其中4位發生CSV T、1位發生肝脾靜脈栓塞，而所有人之中有3位已經死亡[9]。

VITT的可能機轉

目前證據指出VITT的機轉與肝素誘導的血小板過低症(heparin-induced

thrombocytopenia, HIT)相似，都是因為身體產生抗體對抗肝素及血小板第四因子複合體(heparin-PF4 complex)，進而誘導大量血小板活化、減少血小板數量及引起血栓形成。VITT與HIT不同的是，VITT不需要肝素作為觸發因素，而是被疫苗接種後的免疫反應引發[8,9,12]。這類病人在臨床上也沒有發現溶血的症狀，所以血栓性血小板低下性紫斑症(thrombotic thrombocytopenic purpura)及免疫性血小板低下紫斑症(immune thrombocytopenic purpura)的可能性較低[9,12]。

現今對於AZ疫苗為何會引發自體免疫反應並造成VITT仍不清楚。有一說是認為AZ疫苗使用之猩猩腺病毒(adenovirus)引起血小板活化，但疫苗中含有的微量腺病毒理應不會造成如此嚴重的反應[8]。亦有學者推測疫苗裡的DNA或RNA與PF4結合成複合物，引發免疫反應[8]；但已發表的文獻中，尚未在其他已大規模接種的RNA疫苗（如輝瑞、莫德納）偵測到類似反應[8]。

VITT的症狀

若病人在施打AZ疫苗後的5至20天內出現下列任一臨床症狀，應高度懷疑是VITT [12,13]：

1. 持續性和嚴重的頭痛
2. 局部神經學症狀
3. 癲癇發作
4. 視力模糊或複視（CSVT或動脈中風）
5. 呼吸急促或胸痛（肺栓塞或急性冠狀動脈綜合徵）
6. 腹痛（肝門靜脈血栓形成）
7. 肢體發紅、腫脹、蒼白或發冷

（深層靜脈血栓形成或急性肢體缺血）

VITT病人可能出現CSVT或其他動脈或靜脈血塊，目前最敏感的影像診斷是核磁共振攝影。

VITT的診斷流程

臨床上若遇到施打AZ疫苗後的5至20天內出現前述的臨床症狀或是抽血發現血小板低下（少於 $150,000/\mu\text{L}$ 或是降低至病人基準值的50%以下），應高度懷疑有VITT的可能。一旦臨床上高度懷疑是VITT，則應抽血檢驗國際標準化比值(international normalized ratio)、部分凝血活酶時間(partial thromboplastin time)、D-二聚體(D-dimer)、纖維蛋白原(fibrinogen)以確定是否有瀰漫性血管內凝血(disseminated intravascular coagulation)及進行ELISA去測定是否有heparin-PF4。若此二項檢查皆為陰性，則可使用肝素治療病人。若此二項檢查任一項為陽性，則應將病人轉介至血液科門診進行進一步檢查[8,13-15]（圖1）。

VITT的治療

對於患有VITT的病人使用肝素進行抗凝血治療會增加引起血栓形成的抗體[8,9,12]。低分子量肝素(Low molecular weight heparin, LWMH)與heparin-PF4抗體有交叉反應，也會使VITT持續[8,9,12]。過去有報導指出在HIT病人使用維生素K拮抗劑（如warfarin）會造成皮膚壞死及肢體靜脈壞疽，因此也應避免在VITT的病人使用[8,13]。另外，輸注血小板可能有增加血栓的風險，因此除非有出血現象，否則不應例行性的輸注

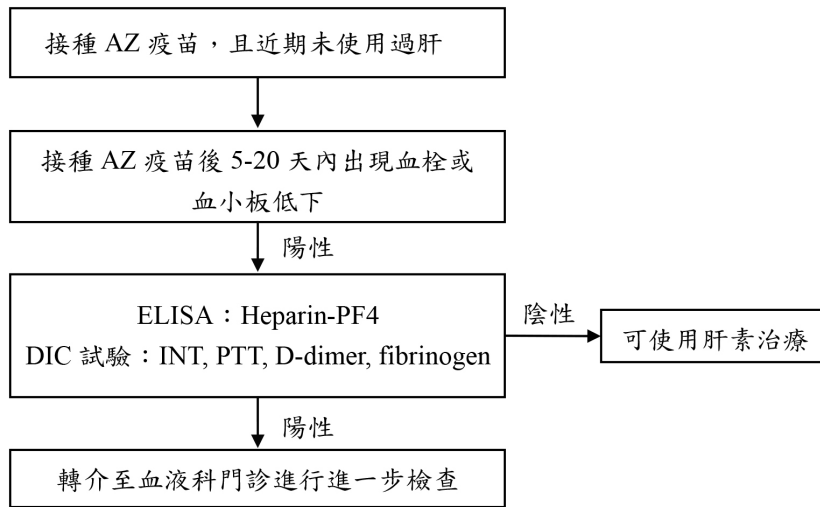


圖1 疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症的診斷流程

資料來源：參考文獻8

血小板以治療血小板低下症[13]。

治療VITT應使用直接口服抗凝血劑 (direct oral anticoagulants)，如dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban或針劑的fondaparinux [8,9,13]。若是發生嚴重或危及生命的血栓（例如CSVT，內臟靜脈血栓形成），則可連續兩天、每天注射1 g/kg的高劑量免疫球蛋白，以抑制血栓前反應[8,13]。

結 論

施打AZ疫苗是否會引發疫苗誘導的免疫性血栓性血小板過低症，目前在國際上仍有爭議，且各國對於AZ疫苗是否該繼續施打的态度不一。但隨著我國施打進程的推展，家庭醫學科醫師需要對於VITT這一罕見但嚴重的併發症有充分的認識與警覺，以即時辨識與適當轉介，並時時注意國內外更新之疫苗相關資訊。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署：4月12日起，開放中央及地方政府防疫人員及高接觸風險工作者等對象接種COVID-19疫苗。2021年4月11日，取自<https://www.cdc.gov.tw/Bulletin/Detail/NzHeBoTQB0lh7Gcpf0PiA?typeid=9>。
2. World Health Organization: COVID-19 vaccines. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>. Accessed April 11, 2021.
3. Centers for Disease Control and Prevention: mRNA Vaccines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>. Accessed April 11, 2021.
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al: Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-

- blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 467-78.
5. AstraZeneca: AZD1222 US Phase III primary analysis confirms safety and efficacy. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd1222-us-phase-iii-primary-analysis-confirms-safety-and-efficacy.html>. Accessed April 11, 2021.
 6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111.
 7. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al: Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ* 2021; 373: n1088.
 8. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021: NEJMoa2104840. Epub ahead of print.
 9. Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE, et al: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021: NEJMoa2104882. Epub ahead of print.
 10. European Medicines Agency: COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>. Accessed April 11, 2021.
 11. University of Oxford: Risk of rare blood clotting higher for COVID-19 than for vaccines. <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2021-04-15-risk-of-rare-blood-clotting-higher-for-covid-19-than-for-vaccines>. Accessed April 17, 2021.
 12. Scully M, Singh D, Lown R, et al: Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021: NEJMoa2105385. Epub ahead of print.
 13. Menaka P, Michael S, Fahad R, et al: Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT) following AstraZeneca COVID-19 vaccination: interim guidance for healthcare professionals in emergency department and inpatient settings. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination-interim-guidance-for-healthcare-professionals-in-emergency-department-and-inpatient-settings>. Accessed April 11, 2021.
 14. Cines DB, Bussel JB: SARS-CoV-2 Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021: NEJMe2106315. Epub ahead of print.

Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: What We Need to Know

Kar-Chun Lim¹ and Chien-Hsieh Chiang^{1,2,3}

European countries have reported several cases of cerebral sinus vein thrombosis and thrombocytopenia in patients who received the Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccines. This phenomenon is now called vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). The mechanism of VITT and its risks for Asians are still unclear. In this monograph, the epidemiology, mechanism, diagnostic criteria, and treatments of VITT are briefly reviewed.

(Taiwan J Fam Med 2021; 31: 96-102) DOI: 10.3966/168232812021063102003

Key words: cerebral sinus vein thrombosis, Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia

¹Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital; ²Department of Family Medicine, National Taiwan University College of Medicine; ³Graduate Institute of Pharmacology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

Received: April 20, 2021; Revised: April 30, 2020; Accepted: May 13, 2021.