

---

**코로나19 예방접종 후 발생한  
혈소판 감소성 혈전증 관련 안내서  
- 의료인용 -**

---

2판

2021. 9.



**코로나19 예방접종 대응 추진단**

# 목 차

1. 배경	1
2. 국외현황	1
3. 병태생리	2
4. 임상양상	3
5. 진단	3
6. 사례분류	6
7. 치료	7
8. 신고 및 조치	8
참고문헌	9

## 【 서 식 】

서식 1. 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고서)	10
서식 2. 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고(보고서)	12
서식 3. 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 기초 보고서	13
서식 4. 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 추적 보고서	14
서식 5. PF4 ELISA 항체 검사 관련 검체 인수인계 서식	15
서식 6. PF4 ELISA 항체 검사 결과 보고 서식	16

## 【 부 록 】

부록 1. 혈소판감소성 혈전증 의심환자 진료의사를 위한 요약 안내	17
부록 2. 아스트라제네카 코로나19 백신 의약품 안전성 서한	18
부록 3. 아스트라제네카 코로나19 백신 안내문 접종대상자	20
부록 4. EMA 인건의약품안전위원회 권장사항-아스트라제네카 백신	21
부록 5. 혈전증 및 혈소판 감소증 관련 참고 사항	22
부록 6. 자주 묻는 질문	24

본 안내서는 코로나19 백신 접종 후 혈소판감소성 혈전증 발생에 대한 이상반응 감시 및 관리를 위한 것으로, 코로나19 백신 정보 및 이상반응, 정책방향 결정 등에 따라 개정 예정임

## [주요 변경사항]

목차	1-3판	2판
<b>국외 현황</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 해외 국가별 발생 동향- 최근 업데이트</li> </ul>
<b>임상 양상</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 코로나19 백신 접종 후 4~28일 이내에 의심증상 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 코로나19 백신 접종 후 4~42일 이내에 의심증상 발생</li> </ul>
<b>진단</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 코로나19 백신 접종 후 4~28일 이내에 의심증상 발생</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 코로나19 백신 접종 후 4~42일 이내에 의심증상 발생</li> <li>• PF4 ELISA 항체 검사 의뢰 정리</li> </ul>
<b>사례 분류</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 의심사례                             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 코로나19 아데노 바이러스 벡터 백신</li> <li>② 코로나19 백신 접종 후 4~28일 이내에 의심증상</li> </ol> </li> <li>• 추정사례                             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 의심사례 기준 충족</li> <li>② D-dimer 상승</li> <li>③ 혈액도말 정상소견 (도말검사 통해 혈소판 감소 재확인)</li> <li>④ 영상검사(CT 또는 MRI 등)에서 혈전 또는 출혈 확인</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 의심사례                             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 코로나19 백신</li> <li>② 코로나19 백신 접종 후 4~42일 이내에 의심증상</li> <li>③ D-dimer &gt; 2.0mcg/mL(FEU)</li> </ol> </li> <li>• 추정사례                             <ol style="list-style-type: none"> <li>① 의심사례 기준 충족</li> <li>② 혈액도말 소견(도말검사 통해 혈소판 감소 재확인)</li> <li>③ 영상검사(CT 또는 MRI 등)에서 혈전 또는 출혈 확인</li> </ol> </li> </ul>
<b>신고</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (검사의뢰 대상)</li> <li>• 의심 및 추정사례</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 코로나19 백신 전체로 확대</li> <li>• 코로나19 백신 접종 후 4~42일 이내에 의심증상 발생</li> <li>• 검사의뢰 요건 미충족시 자문회의 검토하여 의뢰 추가</li> </ul>
<b>치료</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1차 항응고제 : 직접 트롬빈 억제제와 경구용 항 Xa 억제제 (예 : Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1차 항응고제 : 비헤파린 주사제(Argatroban) 및 경구용 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제 (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)</li> </ul>
<b>서식</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 서식 1. 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고)서</li> <li>• 서식 2. 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생 신고(보고)서</li> <li>• 서식 3. 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 기초 보고서</li> <li>• 서식 4. 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 추적 보고서</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 서식1,2) 개정본으로 변경</li> <li>• 서식3,4) 모더나, 화이자 백신 체크칸 추가</li> <li>• 서식 3) 검사요건 미충족시 검사의뢰 사유 기입 추가</li> </ul>
<b>부록</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 부록 1. 혈소판감소성 혈전증 의심환자 진료의사를 위한 요약 안내</li> <li>• 부록 5 자주 묻는 질문</li> <li>• 부록 6 일반적인 혈전증/백신 유발 혈전증 비교</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 부록 1. 혈소판감소성 혈전증 의심환자 진료의사를 위한 요약 안내 수정</li> <li>• 부록 5 혈전증 및 혈소판 감소증 관련 참고 사항 신설</li> <li>• 부록6 자주 묻는 질문 수정</li> <li>• 부록 6 일반적인 혈전증/백신 유발 혈전증 비교 삭제</li> </ul>

## 1 배경

- 2021년 3월부터 영국, 유럽 연합 및 스칸디나비아 국가에서 아스트라제네카 코로나19 백신을 접종 후 드물게 혈소판 감소증을 동반한 혈전증 사례가 보고
- 유럽의약품청은 혈소판감소증을 동반하는 혈전증을 아스트라제네카 코로나19 백신의 매우 드문 부작용(Side effect)로 제품설명서에 등록(4.7)
  - \* 낮은 혈소판 수치를 동반한 흔하지 않은 부위(뇌, 장, 간, 비장 등)에서 발생한 혈전
- 세계보건기구 백신안전성자문위원회(GACVS)는 이 질환을 혈소판감소성 혈전증 (Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome, 이하 **TTS**)으로 명명(4.16.)

## 2 국외 현황

### □ 유럽

- 유럽의약품청(EMA)이 유럽연합 약물안전시스템(EudraVigilance) 신고(3.22 기준)된 혈전 86건 분석(4.7. 발표)
  - 혈소판 감소증이 동반된 혈전이 특징적이었고, 주로 뇌혈관(뇌정맥동혈전증, Cerebral Sinus Venous Thrombosis, CSVT), 복부(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 발생했으며, 가끔 출혈도 동반
  - 위험/이득 비교 시 TTS 발생율을 10만명당 1명으로 추정(4.23. 기준)

### □ 백신별 현황

#### 1) 아스트라제네카 백신

- 영국 MHRA의 아스트라제네카 백신 접종 후 TTS 416건(사망 72건) 보고(9.1 기준)
  - 100만회당 발생률은 14.9건, 연령대별로 18~49세 20.5건, 50세 이상 10.9건
  - 성별로는 여성 210명(사망 41명), 남성 202명(사망 31명), 성별 미확인 4건
- 독일 PEI의 아스트라제네카 백신 접종 후 TTS 175건(사망 27건)(7.30 기준)
  - 남성 72명, 여성 102명, 성별 알수 없음 1건
- 호주 아스트라제네카 백신 접종 후 TTS 132건(사망 8건)(9.5 기준)
  - 성별로는 남성 2명, 여성 6명 사망

## 2) 안센 백신

- 미국 식품의약품안전처(FDA)과 질병통제센터(CDC)는 안센 코로나19 백신 1,200만 명 접종 후 TTS 46건(사망 3건) 보고(9.8 기준)
  - 독일 PEI의 안센 코로나19 백신 접종 후 TTS 총 13건(사망 4건) 보고(7.30 기준)
    - 성별로는 남자 9명, 여자 3명, 성별 알 수 없음 1건
    - CDC 정의\*에 해당사례 8건
- \* ① 드문부위 혈전(뇌정맥동, 간문맥, 복부내장정맥 등)이 있으면서 혈소판이  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만인 경우 (PF4 ELISA 항체검사 결과 양성이면 더 진단이 확실하나 필수는 아님)
- ② 흔한부위 혈전(심부정맥, 폐색전증 등)이 있으면서 혈소판이  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  미만이고 PF4 ELISA 항체검사 결과 양성인 경우

## 3) mRNA 백신

- 캐나다 이상반응 주간보고에서 TTS는 81건 보고 중 화이자 코로나19 백신 16건, 모더나 코로나19 백신 4건이 보고되었으나 TTS 여부는 확인되지 않음(9.3 기준)
- 미국에서 모더나 백신을 접종한 두 명의 환자에게서 TTS 증후군 사례보고 있었으나 인과성에 대한 여부는 확인되지 않음(9.8 기준)
- 영국 MHRA은 화이자 및 모더나 백신 접종 후 혈소판감소증을 동반한 주요 혈전증 사례를 각각 17건 및 2건 보고하였으나 TTS 여부는 확인되지 않음(9.1 기준)

# 3 병태 생리

- 헤파린 유도 혈소판 감소증(Heparin-Induced Thrombocytopenia, 이하 HIT)과 유사하나 헤파린 노출과 무관하게 발생
  - 코로나19 백신 접종이 유발한 혈소판 인자 4(Platelet Factor 4, PF 4) 관련 항체가 혈소판을 활성화하고, 혈소판 수 감소와 혈전을 유발하는 것으로 추정
  - 이 현상은 HIT와 유사하지만, HIT와는 달리 TTS는 헤파린 사용을 전제로 하지 않음

## 4 임상 양상

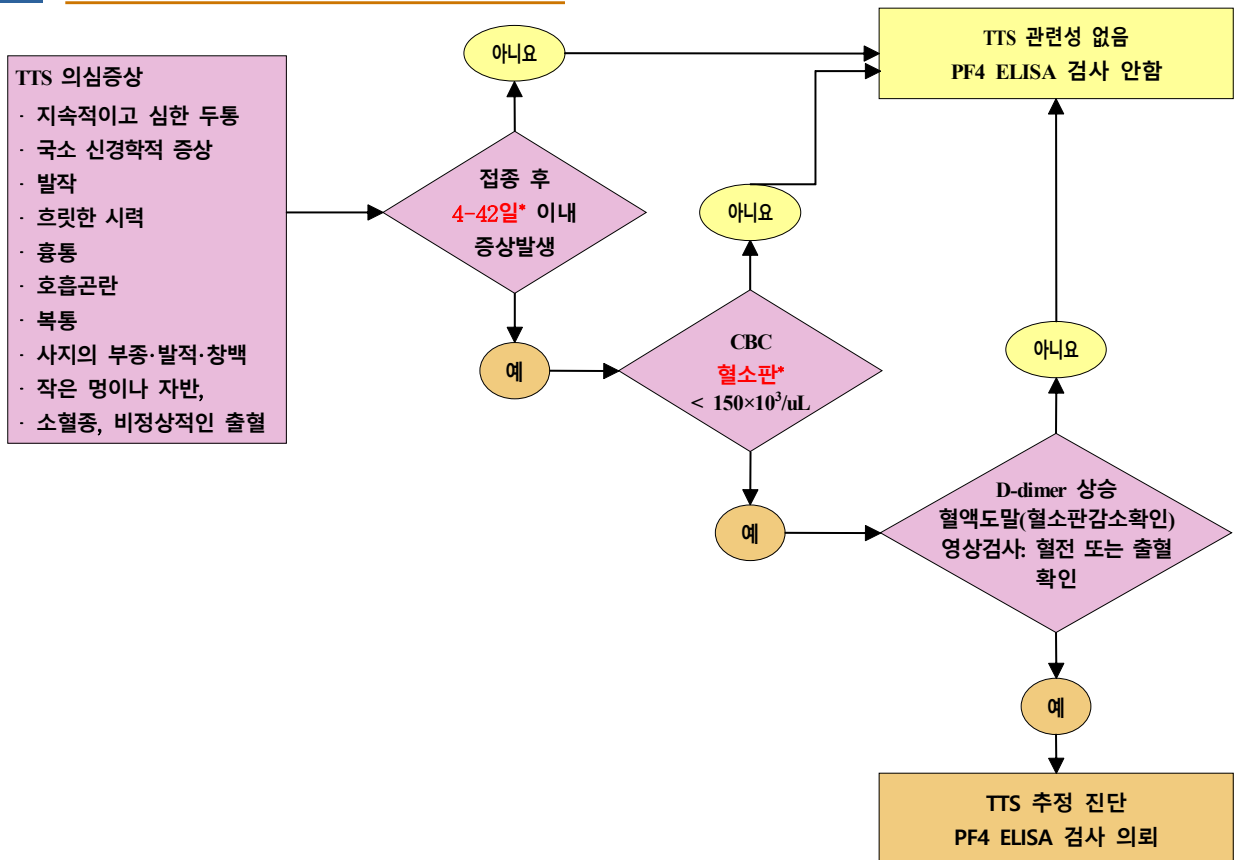
### □ 혈전 발생 부위

- 주로 뇌정맥동, 복부내장정맥 등에서 발생
- 일반적인 부위의 정맥혈전증(폐동맥, 하지 심부정맥)과 동맥혈전증(관상동맥, 뇌동맥 등)도 발생 가능함

### □ 증상

- 코로나19 예방접종 후 **4~42일** 사이 아래와 같은 증상이 발생
  - ① 지속적이고 심한 두통, 국소 신경학적 증상·발작·흐릿한 시야·복시
  - ② 호흡곤란 또는 흉통, 복통
  - ③ 사지 부종·발적·창백 또는 차가움
  - ④ 작은 멍이나 자반, 소혈종(blood blister) 또는 비정상적인 출혈(unusual bleeding)

## 5 진단



< 그림 1. TTS 진단 결정 흐름도 >

※ 증상 지속될 경우 반복하여 재평가해야함

## □ 주요 검사

- 일반혈액검사(CBC)와 혈액도말검사 - 혈소판 수치 확인
- D-dimer 검사(필수)와 섬유소원(보조) 검사
- 혈전을 확인하기 위한 영상검사 - CT, MRI 등

### ◇ 환자가 신경학적 증상을 보이는 경우, 두부 영상 검사 실시

- 두부 CT/CT 정맥 조영술 또는 두부 MRI/MRI정맥조영술을 사용하여 뇌실질 영상과 혈관 영상 모두 시행
- CVST에 가장 민감한 영상검사는 두부 MRI 정맥조영술을 동반하는 두부 MRI임
- 단, 두부 CT는 CVST의 비특이적 임상 양상과 배제진단을 위해 합리적인 초기 영상 검사가 될 수 있음

- PF4 ELISA 항체 검사

### ◇ PF4 항체 검사

- TTS에 민감도가 높은 검사는 효소면역측정법(ELISA)
- 타검사법을 사용한 PF4 항체 검사는 위음성의 가능성이 매우 높음  
⇒ TTS 의심 시에는 ELISA법을 사용한 PF4 항체 검사를 의뢰하여야 함
- ※ 현재까지 국내에서는 **서울아산병원에서만 PF4 ELISA 항체 검사\***를 실시 중  
(질병관리청에서 위탁운영 중)

## □ PF4 ELISA 항체 검사 의뢰

- 의뢰대상
  - 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 의심 또는 추정사례에 합당한 경우
  - 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 의심 또는 추정사례에 합당하지 않는 경우는 전문가 자문단 검토 후 결정
- 의뢰방법(의료기관)
  - ① TTS 의심사례 예방접종 이상반응 시스템에 신고
  - ② 질병관리청에 PF4 ELISA 검사 요청
    - 시술 및 치료 개입 전 채취한 검체\*로 의뢰할 것을 권고
    - \* 헤파린에 의해서 결과가 양성이 될 수 있으므로 헤파린 사용 여부 반드시 확인 필요

③ 환자의 검체 채취 및 준비

- **혈장**
  - Citrate tube 에 혈액:항응고제 9:1로 채움 (튜브에 표시된 눈금까지)
  - 채혈 후 2시간 이내에 원심분리 후 혈장을 2개로 분리 (각각 0.5cc 이상)
  - 냉동 보관 및 운송 (-20C 이하)
- **혈청** (원심분리 불가능한 경우에만)
  - Serum separate tube 또는 plain tube에 채혈
  - 실온에서 1시간 이상 두어 적혈구 침전유도, 혈청분리관 이용 혈청 2개로 분리 (각 0.5cc 이상)
  - 냉동 보관 및 운송(-20C 이하) 또는 냉장 24시간 이내 운송

④ PF4 ELISA 검사 의뢰일 기준으로 TTS 기초 보고서(서식3) 작성

- 정확한 검사결과 해석을 위해 검사의뢰일 기준 주요 검사결과, 의뢰검체 채취일, 헤파린 치료기간에 대한 정보 등 포함하여 작성
- 검체 운송기관 송부본은 인적정보 삭제
- 검사기준에 미달하는 경우 서식 중 6번 검사 의뢰사유 상세작성

⑤ 작성한 TTS 기초보고서 의료기관 관할 보건소에 제출

- 의료기관이 TTS 최초 신고일에 검사 의뢰하는 경우에는 이상반응신고시스템으로 등록하고 등록이 안 되는 경우\*에는 의료기관 관할보건소로 팩스 제출
- \* ① 검체 의뢰 대상자가 다른 의료기관으로부터 이미 신고가 된 경우 ② 최초신고일에 혈전증 기초보고서를 시스템에 등록한 경우 검사의뢰일에 재작성한 TTS 기초 보고서는 전산시스템에 추가 등록 안됨

⑥ 검체 인수인계증(서식 5) 작성

⑦ 의료기관은 환자의 검체 및 TTS 기초보고서(서식3), 검체 인수인계증(서식 5)을 검체 운송업체 담당자에게 전달

※ 주의사항 : 검체 운송업체 전달할 서식 3은 성명, 보호자 성명, 주민등록번호는 삭제

○ 검체 의뢰 관련 기관별 역할

기관	담당 업무
의료기관	이상반응 신고완료(8장 신고 참조) 후 질병관리청으로 TTS 검사 의뢰 요청 - 유선 문의 및 <b>(043-913-2344) 서식3</b> 작성하여 이상반응 신고시스템 등록
질병관리청	운송업체 연락하여 검체 운송 요청
검체 운송	최소 주 1회(의료기관별로 수거업체 방문일에 맞춰서 일괄수거)
검사기관 (서울아산병원 진단검사의학과)	검사결과 통보 - 의뢰일로부터 2주 이내 의뢰기관 담당자에게 메일로 결과통보(서식6)



## 6

## 사례 분류

### □ TTS 의심사례(suspected case)

① 코로나19 백신 접종 후 4~42일\* 이내에, TTS 의심증상 발생

\* 대부분 30일 이내 발생하나 42일까지 증상 발생 가능하며 드물게 4일 이전에도 발생

② 혈소판 수가  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ ( $150 \times 10^9/\text{L}$ )미만인 경우

③ D-dimer $>2.0\text{mcg/mL}$ ( $2000\text{mcg/L}$ ) 혹은 정상 상한선의 4배 이상 상승

⇒ 추정 진단을 위한 추가검사 시행

①을 만족하고 혈소판은 정상인 경우 다른 가능한 진단을 모색할 필요가 있으며, 적절한 진단이 내려지지 않고 증상이 지속되는 경우 일반혈액검사(CBC)를 반복하여 재평가 필요

### □ TTS 추정사례(probable case)

① 의심사례 기준 충족

② 혈액도말 소견(도말검사 통해 혈소판 감소 재확인)

③ 영상검사(CT 또는 MRI 등)에서 혈전 또는 출혈 확인

### □ TTS 확정사례(confirmed case)

① 추정사례 충족

② PF4 ELISA 항체검사 결과 양성\*

\* 단, PF4 ELISA 항체 검사는 헤파린에 의해서도 유도될 수 있기 때문에 검체 의뢰 전 헤파린 치료에 노출된 경우 혈액분야 전문의 판정 필요

## 7 치료

### □ 치료 원칙

- 추정 사례 및 확정 사례인 TTS는 HIT와 유사하게 치료
- TTS 배제시 까지 **헤파린**(분획되지 않은 헤파린, 저분자량 헤파린) **사용 금지**
- **혈소판 수혈 금지**

#### < 혈소판감소성혈전증(TTS)의 치료 요약 >

1. 헤파린 투여 금지
2. 혈소판 수혈 금지
3. 1차 항응고제 : 직접 트롬빈 억제제와 경구용 항 Xa 억제제  
(예 : Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)
4. 혈액/혈전분야 전문의 의뢰
5. IVIG (2일 동안 매일 1g/체중1kg)

### □ 항응고제 사용

- TTS 의심환자에서 사용 가능한 항응고제는 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제
- 혈액분야 전문의(hematologist)의 조언을 기다리는 동안 합병증 없는 심부정맥 혈전증(DVT)에서 사용하는 용량과 동일 용량의 경구용 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제(예 : dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)의 사용이 가능하며 주사제제 필요 시 비헤파린제제인 argatroban 사용
- 심각한 신장 장애(renal impairment)가 있는 경우, 반드시 혈액학 전문의에게 자문 후 HIT에서 사용하기 안전한 비경구 항응고제를 사용

### □ IVIG 사용

- TTS가 추정되거나 확진된 경우 정맥주사용 면역글로불린으로 혈전생성 반응(prothrombotic response)을 감소시키는 것이 중요
- IVIG는 TTS가 추정 또는 확진되고, 아래의 경우 적극 사용 권장
  - ① 혈소판 5만이하 ( $\leq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) 혹은
  - ② 주요장기의 출혈이 동반되고 혈소판 10만이하 ( $\leq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ )
- 혈액/혈전분야 전문의 자문 하에 IVIG (2일 동안 매일 1g/체중1kg당) 투여

## ※ 2차 접종 금기

◇ 혈소판감소성 혈전증으로 진단된 경우 동일 플랫폼 백신 2차 코로나19 예방접종 금기

## 8 신고 및 조치

- 신고자 : 의료기관에서 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 의심 환자를 진단·검안한 의사·치과의사·한의사
- 신고시기 : 진단 또는 검안 시
- 신고방법 : 소속 의료기관장을 통해 보건소장에게, 소속 의료기관이 없으면 이상반응자 소재지 관할 보건소장에게 직접 신고  
: 코로나19 예방접종관리시스템(의료기관 및 보건소) 또는 팩스 신고
  - \* 코로나19 예방접종관리시스템 > 이상반응관리 > 병의원보건소 신고관리
- ☞ 서식 1. 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고)서 [시행규칙 별지 제2호 서식]
- 혈소판감소성 혈전증 신고 시 아래 서류 작성
  - ☞ 서식 2. 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고서  
·혈소판감소성혈전증 해당란에 √ 표시
  - ☞ 서식 3. 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 기초보고서  
혈소판감소성 혈전증 의심·추정·확정 사례 신고 시 반드시 작성
    - \* 의료기관에서 시스템을 통해 이상반응신고 시 혈소판감소성 혈전증을 선택하는 경우, 기초보고서 다운로드 가능, '신고기관정보'에 기초보고서를 첨부 시 신고 완료
- 혈소판감소성 혈전증 관련 추적 확인 보고
  - 환자를 진료한 의료인은 검사 의뢰한 PF4 ELISA 항체 결과 확인 후 추적보고서를 작성하여 관할 보건소로 보고
  - ☞ 서식 4. 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 추적보고서

※주의: 인적사항, 접종일시 및 접종기관명, 접종백신 관련사항, 접종내역, 접종 전 특이사항, 예방접종 후 이상반응 발생일시, 종류, 진행상황 등 충실히 작성

## 【 참고 문헌 】

1. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. European Medicines Agency. April 7, 2021.  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
2. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) following adenovirus vector COVID-19 vaccination: interim guidance for healthcare professionals in emergency department and inpatient settings. Pai M, Stall NM, Schull M, et al. Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table. 2021;2(21).  
<https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.21.2.0>
3. Guidance produced from the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Covid-19 Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT), Updated Guidance on Management. Version 1.7 20 April 2021
4. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: benefits and risks. European Medicines Agency. April 21, 2021  
<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-benefits-risks-context>
5. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination. Research Square. Accessed March 31, 2021.  
<https://www.researchsquare.com/article/rs-362354/v1>
6. Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. May 12 2021, Tom Shimabukuro, MD, CDC COVID-19 Vaccine Task Force Vaccine Safety Team
7. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-1192. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31820a8364>
8. Updated GTH statement on vaccination with the AstraZeneca COVID-19 vaccine, as of April 1, 2021  
[https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Statement-AstraZeneca\\_englisch\\_4-1-2021.pdf](https://gth-online.org/wp-content/uploads/2021/04/GTH-Statement-AstraZeneca_englisch_4-1-2021.pdf)
9. Marie Scully, M.D., Deepak Singh, B.Sc. et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination N Engl J Med DOI: 10.1056/NEJMoa2105385
10. <https://www.tga.gov.au/periodic/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-24-06-2021>
11. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/>
12. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
13. Guidance for clinical case management of thrombosis with thrombocytopenia syndrome(TTS) following vaccination to prevent coronavirus disease (COVID-19) 19 July 2021  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1>
14. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia) (Version 1.6; last updated August 12, 2021)  
<https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>

# 서식 1

# 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고서)

■ 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 시행규칙 [별지 제2호서식] <개정 2020. 6. 4.>

## 예방접종 후 이상반응 발생신고(보고서)

※ 뒤쪽의 작성방법 및 신고방법 안내를 읽고 작성하시기 바라며, [ ]에는 해당되는 곳에 √ 표시를 합니다. (앞 쪽)

예방접종 후 이상반응자 또는 사망자	성명 (19세 미만인 경우 보호자 성명)		주민등록번호				
	전화번호		직업	성별	[ ] 남 [ ] 여		
	주소	우편번호					
	[ ] 거주지 불명 [ ] 신원 미상						
(임신부)	[ ] 출산예정일 :   년   월   일 (또는 [ ] 마지막 생리일) :   년   월   일 [ ] 신고 시 이미 출산 한 경우, 출산일 :   년   월   일						
예방접종 일시	년   월   일 (오전/오후)   시   분 (임신부) 재태주수   주 - 재태주수를 모르는 경우: [ ] 임신 초기(0-13주) [ ] 임신 중기(14-27주) [ ] 임신 후기(28주 이상)						
예방접종 기관	기관명			전화번호			
예방접종 종류 및 제품명	제조회사	제조번호	유효기간 (연월일)	예방접종 부위	예방접종 방법	과거 접종 횟수	
최근 4주 이내에 접종한 백신의 종류 및 접종일							
임신기간 동안 접종한 백신의 종류 및 접종일							
접종일	예방접종 종류 및 제품명	제조회사	제조번호	유효기간 (연월일)	예방접종 부위	예방접종 방법	과거 접종 횟수
접종 전 특이사항 [ ] 5세 이하인 경우   ※ 해당 시 접종 전 체온(   ℃) 출생 체중(   kg) [ ] 선천성 기형   [ ] 그 밖의 기저질환							
예방접종 후 이상반응 관련 사항	이상반응 발생 일시(년/월/일/시/분)						
	이상반응 진단 일시(년/월/일)						
	이상반응 종류	국소 이상반응	[ ] 접종 부위 농양 [ ] 심한 국소 이상반응		[ ] 림프선염(화농성림프선염 포함) [ ] 연조직염		
		신경계 이상반응	[ ] 급성 마비 [ ] 경련		[ ] 뇌증 혹은 뇌염 [ ] 길랭바레증후군		
그 밖의 전신 이상반응		[ ] 알레르기 반응 [ ] 아나필락시스성 쇼크 [ ] 발열 [ ] 골염 혹은 골수염		[ ] 아나필락시스양 반응 [ ] 관절염 [ ] 혈소판 감소 자반증			
[ ] 그 밖에 접종 후 4주 이내에 발생한 중대하거나 특이한 이상반응							
이상반응 진행상황	1. 진행 중   [ ] 생명위중   [ ] 입원치료   [ ] 외래치료   [ ] 치료 안함 2. 상태종료   [ ] 완전회복   [ ] 경미장애/후유증   [ ] 영구장애/후유증   [ ] 사망 3. 모름   [ ]						
해당사항이 있는 경우 기록	요양기관 지정번호			면허번호			
	진단(한)의사 성명			(서명 또는 날인)			

210mm×297mm[백상지 80g/㎡]

작성방법

서명 난은 컴퓨터통신 이용 시에는 생략합니다.

예방접종 후 이상반응의 종류

1. 국소 이상반응

- 접종 부위 농양
  - 발열에 관계없이 접종부위에 체액이 고인 병변이 발생한 경우
  - 세균성: 화농, 염증 증후, 발열, 그람 염색 결과 양성, 세균 배양 양성, 분비물 내의 중성백혈구의 증가 소견 등으로 세균성 농양이 의심됨. 다만, 위의 소견 중 일부가 없다고 하여 세균성 농양일 가능성을 완전히 배제할 수는 없음
  - 무균성: 세균성 감염의 증거가 없는 경우
- 림프선염(화농성림프선염 포함)
  - 적어도 한 개 이상의 림프선이 1cm 이상(어른 손가락 굵기 정도) 커지거나
  - 림프선에 체액이 유출되는 구멍이 형성된 경우
  - 거의 대부분 비씨지 접종에 의하여 발생하며, 접종 후 2~6개월 사이에 접종부위와 같은 쪽(대부분 겨드랑이)에 나타남
- 심한 국소 이상반응
  - 접종부위를 중심으로 발적(發赤), 부어오름과 함께 다음 소견이 나타나는 경우
    - 접종부위에서 가장 가까운 관절 부위 너머까지 부어오름
    - 통증·발적·부어오름·경결(硬結) 등이 3일 이상 지속되는 경우
  - 입원치료가 필요한 경우
- 연조직염
  - 피부에 발생하는 급성, 감염성, 팽창성 염증으로 접종부위 통증, 홍반, 부기, 열감이 나타나는 경우

2. 신경계 이상반응

- 급성 마비
  - 경구용 폴리오 백신 접종 4~30일 이내, 혹은 백신 접종자와 접촉한 후 4일~75일 이내에 이완성 마비가 급성으로 발생하여, 신경학적 이상이 60일 이상 지속되거나 사망한 경우
- 뇌증(腦症)
 

예방접종 후에 급성으로 발생하면서 다음 소견 중 2가지 이상을 동반한 경우

  - ① 뇌전증 발작
  - ② 1일 이상 지속되는 의식 혼탁
  - ③ 1일 이상 지속되는 특이 행동

※ 백신의 종류에 따라 뇌증의 발생 가능 기간이 다음과 같이 다름  
(예: DT, DTaP, DTP, DTP-Hib 등은 72시간, MMR은 5~15일)
- 뇌염
  - 뇌증에서 언급한 증상과 함께 뇌염증의 증후를 동반하여야 하며, 대부분의 경우 뇌척수액 검사상 세포증다증을 보이거나 바이러스가 분리됨

- 경련
  - 경련이 수 분~15분 이상 지속되며, 국소 신경학적 증상이나 증후를 동반하지 않음
- 길랭바레(Guillain-Barre)증후군
  - 진행성, 상행성 이완성 마비가 좌우대칭으로 급속히 발생하고, 마비 발생 당시 발열은 없고 감각 이상을 동반하며, 뇌척수액 검사상 단백세포 해리가 중요한 진단 소견임
- 3. 기타 전신 이상반응**
- 알레르기 반응
 

다음의 증상 중 하나 이상을 동반하는 경우

  - ① 피부 병변(두드러기, 습진)
  - ② 천명(쌩쌩거림)
  - ③ 안면 부어오름 또는 전신 부어오름
- 아나필락시스양 반응
  - 예방접종 후 2시간 이내에 급성으로 다음 중 한 가지 이상의 증상을 보이는 경우
    - ① 기관지 수축으로 인한 천명(쌩쌩거림)과 호흡곤란
    - ② 후두 연축/부어오름
    - ③ 한 개 이상의 피부 병변(예: 두드러기, 안면 부어오름, 전신 부어오름)
- 아나필락시스성 쇼크
  - 예방접종 직후 순환기 기능부전(예: 의식혼탁, 저혈압, 말초맥박소실, 말초혈액 순환부전으로 인한 차갑고 축축한 손발)이 나타나고, 기관지 연축, 후두 연축/부어오름 등으로 호흡곤란을 초래하는 경우도 있음
- 발열
  - 직장 체온이 39℃ 이상인 경우
- 관절염
  - 관절염이 주로 사지의 작은 관절에 나타남
- 골염 혹은 골수염
  - 비씨지 접종으로 인한 골감염(접종 후 8개월~16개월 이내에 발생함) 또는 다른 세균성 감염에 의하여 발생한 골감염임
- 전신파종성 비씨지감염증
  - 비씨지 접종 후 1개월~12개월 이내에 일어나는 전신성 감염으로 Mycobacterium bovis 비씨지 균주를 분리하여 확진함
- 혈소판 감소 자반증
  - 혈중 혈소판의 수가 50,000/mm<sup>3</sup> 이하로 떨어지는 것을 의미하며 자가면역질환 등의 다른 원인이 없는 경우 우러야 함
  - 주로 홍역 백신(MMR)과 관련하여 나타나며 7~30일 이내에 증상 출현

## 서식 2

## 예방접종 후 특별 관심 이상반응(AESI) 발생신고(보고서)

○ 특별 관심 이상반응(Adverse Events of Special Interest : AESI)

특별 관심 이상반응 현황	해당	접종후 감시기간
<b>백신 관련 악화된 질병</b> Vaccine-associated enhanced disease (VAED) 백신 접종으로 예방하려던 병원체에 감염되어 감염증의 중증도가 증가하는 경우	<input type="checkbox"/>	1년
<b>급성 호흡곤란 증후군</b> Acute respiratory distress syndrome (ARDS) 심인성 폐부종의 증거가 없는 경우 양측성 폐 침윤 및 심각한 진행성 저산소 혈증을 특징으로 하는 급성 장애	<input type="checkbox"/>	1년
<b>급성 심혈관계 손상</b> Acute cardiovascular injury (ACI) 미세혈관병증, 심장 허혈, 심근염, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등의 급성 장애	<input type="checkbox"/>	1년
<b>응고장애</b> Coagulation disorder 과도한 출혈 또는 혈전증 위험 증가로 이어지는 지혈 장애(색전증, 출혈)	<input type="checkbox"/>	1년
<b>급성 신장 손상</b> Acute kidney injury (AKI) 갑작스런 신부전 또는 신장 손상으로 혈액에 노폐물이 축적되어 체액, 전해질, 산 염기 및 호르몬 조절의 장애	<input type="checkbox"/>	1년
<b>뇌전증</b> Generalized convulsion 뇌 기능의 장애를 보이는 증상	<input type="checkbox"/>	4주
<b>길랑-바레증후군</b> Guillain Barre Syndrome 심건반사가 줄어들거나 없어지며, 팔이 늘어지거나 마비되는 등의 증상을 보임	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>급성 간장 손상</b> Acute liver injury 간독성의 임상증상 및 간 효소 상승, 간 기능의 변화를 초래하는 중증도의 질병	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>후각 상실</b> Anosmia/ageusia 백신 접종 후 후각 또는 미각 상실의 변화가 발생하는 상태	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>동상 유사 병변</b> Chilblains 저온에 반복적인 노출로 발생하는 피부 모세혈관 염증으로 동상과 유사한 병변이 손가락과 발가락에 나타날 수 있음	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>단일 장기 피부혈관염</b> Single organ cutaneous vasculitis 혈관벽의 염증을 특징으로 하는 질병으로 모든 장기에서 발생 가능하며 피하 모세혈관염 (CSV) 이 가장 흔함	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>다형홍반</b> Erythema multiforme 붉고 융기된 피부반점을 야기하는 피부질환	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>아나필락시스</b> anaphylaxis 즉각적이며 심한 알러지 반응으로 순환기능 상실을 일으킴	<input type="checkbox"/>	2일
<b>급성 무균성 관절염</b> Acute aseptic arthritis 관절 염증의 징후 및 증상의 급성발병, 백혈구수 증가를 특징으로 하는 임상 증후군	<input type="checkbox"/>	-
<b>뇌수막염</b> Meningoencephalitis 뇌와 척수를 덮고 있는 막의 감염 또는 염증, 뇌염은 우울증과 중추 신경계 이상 징후를 보이는 신경계 염증, 뇌수막염을 진단하려면 두가지 상태의 증거가 모두 필요함.	4주	4주
<b>급성파종성뇌척수염</b> Acute disseminated encephalomyelitis 중추신경계를 침범하는 드문 급성 염증성 질환	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>혈소판감소증</b> Thrombocytopenia 혈소판이 $150 \times 10^9/L$ 이하인 비정상적인 혈액상태로, 자반출혈 같은 임상증상이 동반됨	<input type="checkbox"/>	4-6주
<b>혈소판감소성 혈전증</b> Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrom(TTS) 혈소판이 $150 \times 10^9/L$ 이하인 혈관의 혈전증	<input type="checkbox"/>	4일-42일
<b>다기관 염증 증후군</b> Multisystem Inflammation Syndrome with Children and Adult(MIS-C/A) 심장, 폐, 신장, 뇌, 피부, 눈 및 위장 기관 등 신체 여러부위에 염증을 일으킴	<input type="checkbox"/>	-
<b>모세혈관 누출 증후군</b> Capillary leak syndrome 급격한 팔·다리의 부종, 갑작스러운 체중증가를 보임	<input type="checkbox"/>	

■ 해당 질병에 √를 해주십시오

### 서식 3

## 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 기초보고서

접수 번호: TTS □□□□ 검사기관 기재

예방접종 후 이상반응자	성명 (19세 미만인 경우 보호자 성명)	주민등록번호
예방접종 일시	년 월 일 (오전/오후) 시 분	접종 백신 □ 화이자 (□1차 □2차) □ 아스트라제네카 (□1차 □2차) □ 모더나 (□1차 □2차) □ 안센
발생 인지 기관	기관명	기관 전화번호 : 담당의사 성명 : 담당의사 이메일(결과회신):

### 1. 다음 중 코로나19 예방접종 후 발생한 증상과 징후를 모두 표시하여 주세요.

- 지속적이고 심한 두통  발작 (Seizure)  흐릿한 시야  국소 신경학적 증상  
 사지 부종 및 발적 (  상지  하지 /  우측  좌측 ) (  마비  감각이상 /  상지  하지 /  오른쪽  왼쪽 )  
 출혈성 반점  호흡곤란  흉통  복통  
 기타 (직접 기술) \_\_\_\_\_

### 2. 위에 V 표시한 증상의 최초 발현 시간을 기록해주세요. (복수 체크한 경우 복수 기록)

예시) 증상명 - 년 월 일(오전/오후) 시 분

### 3. 현재까지 실시한 검사를 모두 체크하여 주세요.

- CBC  D-dimer  영상의학 검사(CT/MRI/초음파)

#### 3-1. CBC 혈소판 수치, 3-2. D-dimer 수치

검사종류	수치	검사일	수치	검사일	수치	검사일	단위	정상치
<input type="checkbox"/> CBC PLT								
<input type="checkbox"/> D-dimer								

#### 3-3. 혈액도말검사 결과 ( )

\* 혈액도말검사는 혈소판응집 등 혈소판감소증 위양성을 배제하고, schistocyte 등 소견을 확인하여 다른 혈소판감소증의 원인을 배제하기 위함

#### 3-4. 영상의학검사 실시에 V인 경우 부위, 검사법, 검사일자, 결과혈전관련 결과를 기록하여 주세요

검사종류	검사일	비고	결과(혈전관련 결과)
<input type="checkbox"/> 두부 CT			
<input type="checkbox"/> 두부 MRI			
<input type="checkbox"/> 복부 CT			
<input type="checkbox"/> 기타			

※ 비고에 번호 명시 (1. enhancement 2. arteriogram 3. venogram)

### 4. 헤파린 사용여부 ( 예 사용 시작일: 년 월 일; 사용 종료일: 년 월 일 / 아니요 )

### 5 PF4 ELISA 항체 검사 의뢰한 경우 해당 검체 채취일 ( 년 월 일 )

### 6. 검사의뢰 사유(검사기준에 맞지 않지만 검사를 원하는 경우에만 기술)



## 서식 4

# 코로나19 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 추적보고서

접수 번호: TTS\_ \_\_\_\_\_ [기초보고서 접수번호와 매칭]

### 1. PF4 ELISA 검사결과 [수치 \_\_\_\_\_]

- 음성
- 양성

### 2. 혈소판감소증에 대한 치료법 (시행한 모든 치료를 기록)

- Platelet transfusion (금기이나, 진단 전 시행가능): 총 수혈 단위 ( \_\_\_\_\_ ) (1 pheresis = 6 units로 환산)
- Steroid: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일, 성분명 ( \_\_\_\_\_ ) 1일 투약 용량 ( \_\_\_\_\_ )mg/day
- Immunoglobulin: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일, 1일 투약 용량 ( \_\_\_\_\_ )g/Kg
- Plasma exchange: 총 시행 횟수 ( \_\_\_\_\_ )일
- Other immunosuppressants: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일, 성분명 ( \_\_\_\_\_ ) 1일 투약 용량 ( \_\_\_\_\_ )mg/day

### 2-1. 혈소판 치료반응

정상화된 날짜: \_\_\_\_\_ 수치 \_\_\_\_\_ (단위  $10^3/\mu\text{L}$ )

\*정상화되지 않았다면 마지막 추적일과 수치를 기입

### 3. 혈전 치료법 (시행한 모든 치료를 기록)

- Heparin(conventional) (금기이나, 진단 전 시행가능): 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
- LMWH (금기이나, 진단 전 시행가능): 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
- Fondaparinux: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
- Warfarin (금기이나, 진단 전 시행가능): 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
- Argatroban: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
- Direct oral anticoagulants: 총 투여 일수 ( \_\_\_\_\_ )일
  - Dabigatran  Rivarixaban  Apixaban  Edoxaban

### 3-1. 영상의학검사 추적 결과 [실시한 경우: 검사 종류 및 결과를 구체적으로 기술]

예시) 2021/10/31 brain CT disappeared superior sagittal sinus thrombosis

- ① 두부 \_\_\_\_\_
- ② 복부 \_\_\_\_\_
- ③ 기타 \_\_\_\_\_

### 4. 치료 결과

호전/퇴원: 총 입원 일수 ( \_\_\_\_\_ )일  치료 중  사망 (사망일시 \_\_\_\_\_ 년 \_\_\_\_\_ 월 \_\_\_\_\_ 일 시 분)

### 5. 치료 기관 및 담당의사

병원명 \_\_\_\_\_ 진료과 \_\_\_\_\_  
담당의 성함 \_\_\_\_\_ 연락처 \_\_\_\_\_

**서식 5**

**PF4 ELISA 항체 검사 관련 검체 인수인계 서식**



질병관리청

의료기관명	검체건수	비고

전 달 기 관	의료기관(                    ) → GC녹십자랩셀		
전 달 일 자	2021 년	월	일
시            각	오전 / 오후                    :		
의 료 기 관 확 인	(서 명)		
녹 십 자 랩 셀 담            당            자	(서 명)		

전 달 기 관	GC녹십자랩셀 → 아산병원		
전 달 일 자	2021 년	월	일
시            각	오전 / 오후                    :		
인 수 담 당 자 확 인	(서 명)		
녹 십 자 랩 셀 담            당            자	(서 명)		

Anti-PF4 항체검사 결과 보고서

의뢰일자 : 2021-00-00	접수번호: PF- 0000
환자성명 : ○ ○ ○	생년월일 : 0000-00-00    성별 : M/F
백신종류 : AZ/JJ	의뢰기관 : 0000    채혈일시 : 2021-00-00
검체종류 : 혈청/혈장	

검사명	결과값	OD	Cut off
Anti-heparin PF4 IgG (ELISA)	<b>Negative</b>	<0.4	<0.4

검사일시 : 2021- -

서울아산병원 진단검사의학과는 대한진단검사의학회(KSLM)의 신임을 받은 우수검사실로 결과의 정확성과 신빙성을 보증합니다.

보고일: 2021년 00월 00일  
 검사자/보고의 : /  
 검사기관 : 서울아산병원 진단검사의학과

<b>혈소판감소성 혈전증 진단</b>	
<b>의심 사례</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>① 코로나19 백신 접종 후 4-42일 이내 의심증상 발생</p> <p>② 혈소판 감소(&lt; 150x10<sup>3</sup>/uL)</p> <p>③ D-dimer &gt; 2.0mcg/mL (2000mcg/L) 혹은 정상 상한선의 4배 이상 상승</p> </div> <div style="width: 50%; border-left: 1px dashed black; padding-left: 10px;"> <p style="text-align: center;"><b>【의심증상】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 지속적이고 심한 두통</li> <li>· 국소 신경학적 증상</li> <li>· 발작, · 흐릿한 시력</li> <li>· 흉통, 호흡곤란</li> <li>· 복통</li> <li>· 사지의 부종</li> <li>· 발적, 창백</li> <li>· 작은 멍이나 자반</li> <li>· 소혈종, 비정상적 출혈</li> </ul> </div> </div>
<b>추정 사례</b>	<p>① 의심사례 만족</p> <p>② 혈액도말 확인(가성 혈소판 감소 등 제외)</p> <p>③ 영상 검사 - 혈전(또는 출혈) 소견</p>
<b>확정 사례</b>	<p>① 추정사례 만족</p> <p>② PF4 ELISA 검사 양성</p>
<b>혈소판감소성 혈전증 치료</b>	
<p>TTS 의심 시(혹은 배제 시 까지)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· 헤파린 투여 금지(avoidance)</li> <li>· 혈소판 수혈 금지(avoidance)</li> <li>· 1차 항응고제 : 주사용 비헤파린제제(Argatroban)나, 경구용 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제 (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)</li> <li>· 혈액분야 전문의 의뢰</li> <li>· IVIG (2일 동안 매일 1g / 체중 1kg)</li> </ul>	



식품의약품안전처

## 의약품 안전성 서한

2021. 4. 8.

### 아스트라제네카社 코로나 19 백신 안전성 정보

#### □ 개요

- 정보원 : 유럽의약품청(EMA)
- 요지 : 유럽의약품청(EMA)의 약물감시 위해평가 위원회(PRAC)는 아스트라제네카 코로나19 백신과 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고와 잠재적 연관성을 확인했다고 발표함

#### □ 주요내용

- EMA의 약물감시 위해평가 위원회(PRAC)는 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고가 아스트라제네카 코로나19 백신의 매우 드문 부작용으로 포함돼야 한다고 발표함
- 혈소판감소가 동반된 흔치 않은 혈액 응고 보고 사례 대부분은 60세 미만 여성에서 백신 접종 후 2주 이내에 발생했음
  - 현재 가용한 증거에 기반할 때, 특정 위험 요인은 확인되지 않았음
- 혈전은 뇌정맥(뇌정맥동혈전증, CVST), 복부 정맥(내장정맥혈전증, splanchnic vein thrombosis) 및 동맥에서 혈소판감소증과 함께 발생하며 때로는 출혈을 동반함
  - PRAC은 '21.3.22일까지 보고된 뇌정맥동혈전증 62건과 내장정맥혈전증 24건에 대해 검토하였으며, 이 중 18건은 치명적이었음
    - 주로 유럽경제지역(EEA)과 영국(UK)에서 보고되었으며 이 지역에서 2,500만명이 동 백신을 투여받았음
- 혈소판감소를 동반한 혈액 응고는 매우 드물게 보고되었으며, 코로나19를 예방하는 동 백신의 전반적인 유의성은 부작용의 위험성을 상회함

- 보건의료전문가들이 혈소판감소를 동반한 혈액 응고의 징후를 인지하여 조기에 치료하면 환자들의 회복과 합병증을 예방하는데 도움을 줄 수 있음

- 식품의약품안전처는 보건의료전문가 및 백신 접종 대상자에게 관련 정보를 제공하기 위하여 안전성 서한을 배포하며

- 국내외 이상사례 현황 및 안전성 정보를 종합하여 전문가 자문을 거쳐 관련 주의사항 등을 제품설명서에 추가하는 등 필요한 조치를 취할 예정임

#### □ 대상품목

- 품목명 : 한국아스트라제네카코비드-19백신주 (사스코로나바이러스2 바이러스벡터백신)
- 업체명 : 한국아스트라제네카(주)

#### □ 전문가를 위한 정보

- EMA에서 아스트라제네카 코로나19 백신을 접종받은 사람들에서 발생한 혈소판감소를 동반한 혈액 응고 사례(일부 사례에서 출혈 동반)들에 대해 검토하였음
- 이러한 매우 드문 유형의 혈전증에는 뇌정맥동혈전증, 내장정맥혈전증 등 흔치 않은 부위의 정맥 혈전증 및 동맥 혈전증이 포함됨
  - 대부분의 사례들은 60세 미만 여성에서 1회차 접종 후 2주 이내에 발생했으며, 2회차 접종과 관련된 경험은 제한적임

- 혈소판감소를 동반한 혈액 응고의 기전 중 하나는 면역 반응이며 헤파린으로 치료받은 환자에서 간혹 나타나는 질환(헤파린 유도성 저혈소판증, heparin induced thrombocytopenia, HIT)과 유사함. 현재 특정 위험 요인을 확인하는 것은 가능하지 않음
- 보건의료전문가들은 백신을 접종받은 사람에게 혈전색전증과 혈소판감소증의 징후 및 증상에 주의를 기울여 해당 환자들을 신속하게 치료할 수 있도록 해야 함
- 백신을 접종받은 사람들에게 다음 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 알려주시기 바람
  - 혈전증의 증상(숨참, 가슴통증, 다리 부종, 지속적인 복통)
  - 신경학적 증상(심각하고 지속적인 두통, 또는 시야 장애 등)
  - 주사 부위 이외의 부위에 접종 후 며칠 뒤 점상출혈
- EMA는 백신의 유익성이 위험성을 여전히 상회하며, 코로나19 예방과 입원 및 사망 감소에 효과적이라고 평가하였음

#### □ 백신 접종 대상자를 위한 정보

- 백신 접종 후 혈소판감소를 동반한 흔치 않은 혈액 응고 사례가 발생하였음
- 이러한 사례의 발생 확률은 매우 낮으나, 증상 발생 시 신속하게 진료를 받아 회복 및 합병증을 예방할 수 있도록 증상을 인지하시기 바람
- 아스트라제네카 코로나19 백신을 접종받은 후 몇 주 안에 다음 증상이 나타나면 즉시 진료를 받으시기 바람
  - 숨참
  - 가슴통증
  - 다리 부종
  - 지속적인 복통

- 신경학적 증상(심각하고 지속적인 두통 또는 흐린 시야)
- 주사부위 이외 부위의 피부에 점상출혈

### 보다 자세한 내용은 식약처 홈페이지를 참고하여 주십시오.

#### 문 의 처

식품의약품안전처 홈페이지 : [www.mfds.go.kr](http://www.mfds.go.kr)  
 정책 정보 > 위해정보 > 의약품위해정보 > 의약품 안전성서한

담당부서 : 식품의약품안전처 바이오의약품품질관리과  
 전화 : 043-719-3660  
 팩스 : 043-719-3650

### 1. 예방접종 후 이렇게 하시면 도움이 됩니다.

- 예방접종 후 접종부위 부기, 통증이 있는 경우 깨끗한 마른 수건을 대고 그 위에 냉찜질 하세요.
- 예방접종 후 미열이 있는 경우 수분을 충분히 섭취하고 휴식을 취하세요.
- 예방접종 후 발열이나 근육통 등으로 불편함이 있는 경우 해열진통제를 복용하시면 도움이 됩니다.
  - 예방접종 전에 미리 아세트아미노펜 성분의 해열진통제를 준비하고, 예방 접종 후 몸살 증상이 있으면 해열 진통제를 복용하세요.

### 2. 다음과 같은 경우에는 의사의 진료를 받으세요.

- 접종부위 부기, 통증, 발적이 48시간 이후에도 악화되는 경우
- 코로나19 예방접종 후 4주 이내에 호흡곤란, 흉통, 지속적인 복부 통증, 다리의 부기와 같은 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 심한 또는 2일이상의 지속적인 두통이 발생하며, 진통제에 반응하지 않거나 조절 되지 않는 경우 또는 시야가 흐려지는 경우
- 코로나19 예방접종 후 갑자기 기운이 떨어지거나 평소와 다른 이상 증상이 나타난 경우
- 코로나19 예방접종 후 접종부위가 아닌 곳에서 멍이나 출혈이 생긴 경우

### 3. 다음과 같은 경우에는 119에 신고하거나 응급실을 방문하세요.

- 예방접종 후 숨쉬기 곤란하거나 심하게 어지러운 경우
- 입술, 얼굴이 붓거나 온몸에 심한 두드러기 증상이 나타나는 경우
- 갑자기 의식이 없거나 쓰러진 경우

## ◆ EMA의 인건의약품 위원회(CHMP)의 권장 사항 - 아스트라제네카 코로나19 백신

## ● 총론

- 예방접종으로 혈소판감소성 혈전증이 발생한 사람에게 아스트라제네카 코로나19 백신접종 금지
- 예방접종 후 3주 이내에 낮은 혈소판이있는 사람의 혈전의 징후를 확인
- 예방접종 후 3주 이내에 혈전이 있는 사람은 낮은 혈소판의 징후를 확인
- 예방접종 후 혈소판감소성 혈전증 환자가 전문 치료를 받을 수 있도록 해야함

## ● 대중을 위한 정보

- 혈소판감소성 혈전증 사례는 아스트라제네카 코로나19 백신접종 후 발생
- 백신을 받은 후 혈소판감소성 혈전증이 있는 경우 아스트라제네카 코로나19 백신접종 금지
- 예방 접종 후 혈액 응고 또는 낮은 혈소판이 있는 경우 의사는 검사를 실시
- 주사 후 3주 이내에 다음과 같은 증상이 있는 경우 즉시 긴급 의료 진료를 받아야 함
  - 호흡 곤란
  - 가슴 통증
  - 다리 붓기
  - 다리 통증
  - 지속적인 복부 (배) 통증
  - 심각하고 지속적인 두통, 흐린 시력, 혼란 또는 발작과 같은 신경학적 증상
  - 특이한 피부 타박상 또는 주사 부위외의 등근 반점

## ● 의료 전문가를 위한 정보

- 이전에 아스트라제네카 코로나19 백신 접종 을 받은 후 혈소판감소성 혈전증(TTS)이 발생한 사람들에서 아스트라제네카 코로나19 백신에 대한 금지증을 안내
- TTS는 전문적인 치료가 필요하므로 의료 전문가는 해당 지침을 참조해야 하며/ 또는 전문가(예: 혈액학자 및 응고 전문가)를 상의하여 상태를 진단하고 치료해야 함
- 의료인은 아스트라제네카 코로나19 백신 접종 의 3주 안에 혈소판 감소가 있는사람에 있는 혈전증의 징후를 확인해야 함
- 의료인은 그들은 예방 접종 의 3 주 이내에 혈전증이 있는 모든 사람에게 혈전증의 징후를 확인해야함
- 의료인은 혈전증 또는 혈소판감소의 어떤 현상든지 암시하는 어떤 현상이 있는 경우에 긴급한 의학 치료를 찾아내도록 사람들에게 조언해야 함



## 부록 5

## 혈전증 및 혈소판 감소증 관련 참고 사항

### □ 혈전증 또는 혈전색전증을 시사하는 임상 증후군

혈전증 위치	증상	징후
대뇌정맥동	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 새로운 발병/설명되지 않는 두통:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- 어떤 경우에는 대증 치료에 대한 내성 및 진행성 악화, 갑작스러운 발병, 경우에 따라 엄격한 일방성을 포함하여 두통 특유의 적색 신호가 나타날 수 있습니다.</li> <li>- 두통은 욕창에 의한 악화, 갑작스러운 발병, 엄격한 일측성, 발살바 요법으로 악화되는 등 두개내압 증가의 증상이 있거나 없이 나타날 수 있습니다.</li> <li>- 백신 접종 직후 가벼운 두통이 흔합니다. TTS와 관련된 두통은 일반적으로 예방 접종 후 3-4일에 시작되거나 악화되며 점차적으로 매우 심각해집니다.</li> </ul> </li> <li>○ 시각 장애: 시야 흐림, 복시, 안구통</li> <li>○ 발작</li> <li>○ 변경된 정신 상태/뇌병증</li> <li>○ 의식 저하/혼수 상태</li> <li>○ 국소신경증상: 허약, 감각이상, 보행불안정, 언어장애, 구음장애</li> <li>○ 메스꺼움이 있거나 없는 구토.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 수막 자극 징후 (Kernig 징후, Brudzinski 징후, Jolt 강조 징후);</li> <li>○ 유두부종</li> <li>○ 국소적 신경학적 징후 (구음장애, 편마비, 반감각저하, 반맹, 실어증, 뇌신경마비, 안근마비, 운동실조)</li> <li>○ Cushing triad는 서맥 및 동맥 고혈압과 같은 두개내압 증가를 암시할 수 있습니다.</li> </ul>
복부 정맥 (간문, 상부 장간막, 비장, 간)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 수막 자극 징후 (Kernig 징후, Brudzinski 징후, Jolt 강조 징후);</li> <li>○ 유두부종</li> <li>○ 국소적 신경학적 징후(구음장애, 편마비, 반감각저하, 반맹, 실어증, 뇌신경마비, 안근마비, 운동실조)</li> <li>○ Cushing triad는 서맥, 서맥(낮은 호흡수) 및 동맥 고혈압과 같은 두개내압 증가를 암시</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 문맥 고혈압 징후</li> <li>○ 복부팽만/복수</li> <li>○ 간비대</li> <li>○ 황달</li> </ul>
심부 정맥	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 일측성 또는 양측성 부종</li> <li>○ 통증 및 압통</li> <li>○ 사지 붓기</li> <li>○ 발적, 정맥 확장</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 호만 징후 (종아리나 무릎 뒤쪽의 불편감이나 통증, 또는 발의 강제 배측굴곡과 함께 무릎의 비자발적 굴곡)</li> <li>○ 비대칭 사지 둘레</li> </ul>
폐동맥	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 호흡곤란, 갑작스런 발병, 숨가쁨, 기침</li> <li>○ 흉막염의 특징이 있는 흉통</li> <li>○ 신체 운동을 하기 어려움</li> <li>○ 지혈</li> <li>○ 실신, 심계항진</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 호흡수 증가</li> <li>○ 빈맥</li> <li>○ 동맥성 저혈압</li> </ul>
심장 동맥	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 가슴 통증, 종종 자연 속에서 순항</li> <li>○ 왼팔 통증</li> <li>○ 호흡곤란, 청색증</li> <li>○ 돌연사</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 수축기를 포함한 부정맥</li> </ul>
허혈성 뇌졸중/ 뇌동맥	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 돌발성 국소신경증상</li> <li>- 허약함, 감각 이상, 보행 불안정, 언어 장애, 구음 장애</li> <li>○ 비정상적인 보행</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 국소적 신경학적 징후(구음장애, 편마비, 반감각저하, 반맹, 실어증, 뇌신경마비, 안근마비, 운동실조)</li> </ul>
혈소판 감소증	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 쉬운 멍</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 점상출혈(피부의 작은 자주색, 빨간색 또는 갈색 반점)</li> </ul>

□ TTS 감별 진단을 위한 검사실 검사

검사	TTS	ITP	TTP	DIC
혈소판 수	보통 $20 - 50 \times 10^9/L$	가변성 혈소판 감소증	가변성 혈소판 감소증	중등도에서 중증의 혈소판 감소증
헤모글로빈	정상	출혈이 있는 경우 감소	정상	감소
말초 혈액 도말	정상/분열적혈구	정상/대형 혈소판	분열적혈구	정상/분열적혈구
미세혈관병증성 용혈성 빈혈/용혈 미커	아니오	아니오	예	예 (DIC의 원인에 따라 일반적으로 비진단)
항-PF4 항체	예	아니오	아니오	아니오
PT	정상 또는 약간 연장됨	정상	정상	장기간
aPTT	정상 또는 약간 연장됨	정상	정상	장기간
피브리노겐(Clauss 방법, 가능한 경우)	처음에는 증가하다가 감소	정상	정상	감소
D-dimer	증가 (ULN의 4배 이상)	정상	정상에서 증가	증가
기타			ADAMST13 <10%	

TTS: thrombosis with thrombocytopenia syndrome; ITP: immune thrombocytopenic purpura; TTP: thrombotic thrombocytopenic purpura; DIC: disseminated intravascular coagulation; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; ULN: upper limit of normality; ADAMST13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13, also known as von Willebrand factor-cleaving protease.

□ 혈전증/사이종성 혈전증 및 혈소판 감소증의 감별 진단에 포함되어야 하는 기타 상태

질병	중요 요소들
자가면역 헤파린 유발 혈소판 감소증	지난 4-30일 동안 헤파린 사용.
비정형 용혈성 요독 증후군	보체 인자 H 감소 및 보체 인자 3 및 4 감소(C3, C4)
치명적인 항인지질항체 증후군	카디오리핀 항체, 베타 2-당단백질 I 항체 또는 루푸스 항응고제를 포함한 항인지질 항체 양성
혈구탐식 증후군	감소된 피브리노겐, 매우 높은 농도의 페리틴(>10,000µg/L) 및 높은 농도의 지질
약물 유발 혈전성 미세혈관병증	퀴닌, 티클로피딘(현재 드물게 사용), 클로피도그렐, 반코마이신, 펜토스타틴, 트리메토프람-설파메톡사졸, 알렌드로네이트, 화학요법(미토마이신, 사이클로스포린, 타크로리무스, 젬시타빈, 카르무스틴, 시타라빈, 탁소테레), 불법 약물(시카시카)을 사용한 이전 치료

### Q1. 혈소판감소성 혈전증(Thrombosis with Thrombocytopenia syndrome, TTS)은 무엇입니까?

- 영국, 유럽 및 캐나다에서 코로나19 아스트라제네카 백신을 5~16일 전에 예방 접종을 받은 환자에서
  - ① 정맥 또는 동맥 혈전증, 특히 대뇌 정맥동 혈전증(CVST)/비정상 혈전증을 포함하는 비정상 부위에서;
  - ② 경증 내지 중증 혈소판 감소증; ③ PF4 ELISA 검사 양성("HIT" ELISA)이 보고되었습니다.
- 영국에서 가장 최근 보고한 220건의 확정 사례와 50건의 추정사례를 보면 중간 연령이 48세였으며 성별 차이는 없었습니다. 일부 환자는 혈전증에 대한 알려진 다른 위험요소가 있었습니다.
- 많은 환자들이 혈전증과 혈소판 감소증이 발견되었을 때 중증 임상경과를 나타냈고 초기에는 보고된 환자의 1/3이 사망했습니다. 심각한 혈소판 감소증(<30,000/uL) 및 두개내 출혈이 있는 경우 가장 높은 사망률을 보였습니다.
- 최근에는 안센 코로나19 백신을 접종한 환자에서 TTS가 보고되었습니다.
  - 임상 증상, 예방 접종 후 발생 시간, 연령 및 성별 동향은 아스트라제네카 코로나19 백신 접종 경우와 매우 유사했습니다.
  - 두 백신 모두 SARS-CoV-2 스파이크 단백질 면역원을 암호화하는 재조합 아데노 바이러스 벡터(아스트라제네카 코로나19 백신의 경우 침팬지, 안센 코로나19 백신의 경우 인간)를 사용합니다.
- 2021년 6월, 모더나 mRNA백신을 접종한 한 명의 환자에 대한 보고서가 발표되어 본격적인 TTS 증후군이 기록되었습니다. 영국 규제기관은 화이자 및 모더나 백신과 함께 동시 혈소판 감소증을 동반한 주요 혈전증 사례를 각각 15건 및 2건 보고했습니다. 이 사례의 TTS 여부는 확인되지 않았습니다.

백신으로 발생하는 혈소판 감소 및 혈액 응고로 이어지는 매우 드문 면역 상태입니다. 혈전은 뇌, 간, 내장, 심장, 다리, 폐 및 신장을 포함한 신체 여러 부분의 혈관에 형성될 수 있습니다. 임상 경과가 심각하고 생명을 위협할 수 있으므로 의료 응급 상황으로 간주되며 최상의 치료법에도 불구하고 사망할 수 있습니다.

## Q2. TTS를 의심해야할 임상증상이 나타났을 때 적절한 초기 조치는 무엇입니까?

- 발열, 피로, 두통 또는 근육통과 같은 경증 내지 중등도의 체질 증상은 예방 접종 후 처음 24 ~ 48시간 동안 흔하며 TTS를 암시하지 않습니다.
- 아스트라제네카 또는 안센 코로나19 백신 접종 후 4 ~ 42일 후 심한 두통, 복통, 허리 통증, 메스꺼움 및 구토, 시력 변화, 정신 상태 변화, 숨가쁨, 다리 통증 및 부종, 점상 출혈 등의 증상이 있는 환자는 의료진 진료를 통한 긴급한 평가를 받아야 하며 기본적인 TTS 주의사항을 고려해야 합니다.
  - 초기 증상 발생은 대부분이 6 ~ 14일입니다.
- 초기 정밀 검사는 다음과 같습니다.
  - (※참고 : 진단 분석에 잠재적인 간섭이 있는 경우 IVIG와 같은 치료적 개입 전에 채혈해야 합니다.)
  - ① 혈소판 수 및 말초 도말 검사가 포함된 CBC
    - (발표 된 보고서의 평균 혈소판 수, 20,000; 중증부터 경증까지의 범위, 현재 TTS 정의 <150,000/  $\mu$ L)
  - ② CT 또는 MRI 정맥 조영술 등을 통한 혈전 확인
    - 비장 혈전증, 폐색전증, DVT, 대뇌동정맥 혈전증(CVST)의 확인
  - ③ D-dimers : 대부분의 TTS 환자는 현저하게 수치 상승
  - ④ Fibrinogen : 일부 TTS 환자는 낮은 수치 보고
  - ⑤ PF4 ELISA :
    - 보고된 사례의 거의 100%가 양성 분석을 보였으며 대부분의 경우 광학 밀도가 2.0 ~ 3.0 이상
    - HIT에 대한 비 ELISA 신속 면역 분석은 TTS에 민감하거나 특이적이지 않으므로 사용해서는 안됨
- 낮은 혈소판 수와 높은 D-dimer 외에도 의심 증상 및 혈전증 양성 환자는 TTS가 있는 것으로 간주되어 PF4 ELISA 결과를 기다리는 동안 치료를 시작해야 합니다 (Q3 참조).
- PF4 ELISA 양성 정도가 TTS 위험과 상관관계가 있는지 여부는 알려져 있지 않습니다.
- 파종성 혈관 내 응고를 시사하는 낮은 피브리노겐과 매우 높은 D-dimer를 가진 환자는 TTS 증후군에 속합니다.
- 적혈구 분열 및 용혈을 동반한 미세혈관 병증은 TTS로 보고된 사례의 일반적인 특징이 아닙니다.
  - 다만, TTS와 TTP / HUS 를 모두 동반한 사례가 보고되어, 혈액 도말 검토 및 혈관 내 용혈 징후에 대한 주의가 필요합니다.
- 분리된 혈소판 감소증이 있고 혈전증이 계속 없는 환자는 TTS가 아닌 백신 접종 후 ITP가 있을 수 있습니다 (Q4 참조).
  - PF4 ELISA 검사 음성결과로 확인합니다.

### Q3. TTS는 어떻게 치료 합니까?

- 여러 국가 및 국제 학회 (GTH의 지침 성명, 백신 유발 혈전증 및 혈소판 감소증 [VITT]에 중점을 둔 전문 혈액학패널 [Expert Hematology Panel, EHP]에서 생성 한 지침)은 TTS에 대한 자세한 의견서를 발표했습니다.
  - 이것은 새로 설명된 증후군이며 모든 권장 사항은 HIT 및 비헤파린 의존성 자가면역 혈소판 감소증과의 유사성, 보고된 사례의 임상 특징 분석 및 병태 생리학의 실험실 조사를 기반으로 하였습니다.
- 혈소판 감소증, 의심되는 혈전증, 백신 접종 4~42일 후 양성 또는 보류중인 PF4 ELISA가 있는 환자의 경우 다음을 포함하여 중증 HIT 치료와 유사한 치료를 신속하게 시작할 것을 권장합니다.
  - ① **이틀 동안 IVIG을 매일 1g/kg .**
    - IVIG 후 새로운 혈전이 발생한 환자가 최소 2명 보고 되었습니다;
    - 치료가 시작된 후에도 환자를 주의 깊게 모니터링 해야하며 IVIG와 함께 항응고 치료를 시작하는 것이 좋습니다.
  - ② 환자의 임상 상태 및 장기 기능에 따라 선택된 **비 헤파린 항응고제** :
    - a. 비경구 직접 트롬빈 억제제 (기준 aPTT가 정상이면 아르기트로반 또는 비발루딘), 또는
    - b. 헤파린 도입 단계가 없는 직접 경구 항응고제, 또는
    - c. 폰다파리눅스, 또는
    - d. 다나파로이드
  - ③ 낮은 피브리노겐 또는 출혈은 TTS와 관련이 있으며 특히 혈소판이  $> 20,000/\mu\text{L}$ 이거나 IVIG 시작 후 상승하는 경우 항응고 치료도 검토해야 합니다.
    - 출혈 및 피브리노겐 수치가 매우 낮은 환자는 피브리노겐 동시 대체를 고려합니다.
  - ④ HIT와의 유사성에 근거하여 혈소판 수혈을 하지 마십시오.
    - 다만, 심각한 출혈이나 외과적 치료가 필요한 개별 환자의 위험/이익 평가는 IVIG 시작 후 혈소판 수혈, 비 헤파린 항응고 및 피브리노겐 대체(결핍 경우)를 선호할 수 있습니다.
  - ⑤ 스테로이드는 몇몇 사례에서 IVIG와 함께 투여 되었으나 아직 관련 근거에 대한 데이터는 없습니다.
  - ⑥ TTS의 치료나 예방으로 아스피린을 피하십시오.
    - 아스피린은 HIT 항체가 혈소판을 활성화하는 것을 예방하는 데 효과적이지 않으며 TTS에서 출혈 위험을 증가시킬 수 있습니다.
  - ⑦ 추가 요법 : 혈장 교환술은 중증 환자에게 활용되었습니다. 혈장 교환 치료를 받은 환자에서 90%의 생존이 보고되었습니다. 환자가 IVIG 및 비헤파린 항응고 치료에도 불구하고 혈전이 지속되는 경우 고려할 수 있습니다.

- HIT와 TTS 모두에서 원인이 되는 IgG 항체의 혈관 외 과용적은 혈장 교환술을 통한 신속하면서 완전한 제거를 방해하며, TTS의 동시 출혈 합병증으로 인해 카테터 유지 및 장기간의 체혈이 어려울 수 있습니다.
- eculizumab을 사용한 보체 억제제는 IVIG 및 비헤파린 항응고 요법 후 증상이 진행 중인 여러 환자에서 증상 개선이 확인되어 활용되었습니다 .
- 헤파린이 TTS를 악화시킨다는 직접적인 증거는 없지만, HIT와 증후군과 유사하여 PF4 ELISA 양성 환자 또는 검사 결과를 기다리는 동안은 헤파린 혹은 저분자량 헤파린(LMWH)은 피하는 것을 권고합니다.
- 아스트라제네카 또는 얀센 코로나19 백신 접종 후 4 ~ 42일 후, 다른 명확한 원인없이 혈소판 감소증이 있고 다른 명확한 원인이 없는 D-dimer 상승, 검사 중 혹은 PF4 ELISA 검사결과가 양성인 경우 환자는 다음과 같이 치료해야 합니다.
  - IVIG, 비 헤파린 항응고제 요법 치료
- 현재 TTS환자에서 혈전증의 위험기간은 알려져 있지 않습니다. 더 많은 근거가 축적될 때까지 혈전증이 있는 사람들은 유발된 VTE와 마찬가지로 최소 3개월의 항응고 치료를 받아야 합니다.

#### Q4. 환자가 예방접종 후 혈소판 감소 또는 출혈이 나타나면 어떻게 해야 하나요?

- 100건 이상의 신규 발병 급성 면역성혈소판 감소증 사례가 백신 접종 후 TTS(중양값, 8일)와 동일한 기간에 진단되었으며 적어도 1건은 치명적이었습니다. 혈소판 수는 TTS보다 약간 낮으며(중양값, 20,000/uL) 이 경우 혈전증보다는 대부분 출혈로 나타납니다. 대부분의 환자는 출혈이 있는 경우 혈소판 수혈과 함께 IVIG 및 스테로이드 병합 혹은 단독 치료가 효과가 있습니다. 즉각적인(24일 또는 출혈 중단) 효과가 없는 경우 트롬보이에틴 제제 및 가능하면 단일용량의 빈크리스틴이 유용할 수도 있습니다. 6개월 이상 다시 예방접종을 할 수 없기 때문에 리튬시럽을 피하는 것이 중요합니다.
- 혈전증을 암시하는 증상이 없는 경우에도 백신 접종 후 혈소판 감소증을 보이는 환자에서 PF4 ELISA 검사를 실시하여 TTS를 배제하는 것이 중요합니다.
  - PF4 ELISA 결과를 기다리는 동안, IVIG는 ITP와 TTS 치료 모두에서 이 약물에 대한 적응증을 고려할 때 심각한 혈소판 감소증 및 출혈이 있는 환자에게 투여될 수 있습니다.
- 기존 ITP 또는 기타 혈소판 감소증의 원인이 있는 환자는 예방 접종 후 일시적으로 혈소판 수가 더 낮아질 수 있습니다.
  - 혈전증의 징후가 없는 환자에게 PF4 ELISA를 보내야 하는지 여부는 명확하지 않지만, 더 많은 정보가 제공될 때까지 관련 기간 동안 혈소판 수가 현저히 감소한 환자는 감별을 위해 PF4 ELISA 검사를 하는 것이 좋습니다.

## Q5. PF4 ELISA 항체 검사와 다른 PF4 항체 검사법과 차이는 무엇입니까?

- TTS를 진단하기 위해 사용되는 PF4 ELISA 검사법은 PF4 항체를 측정하기 위해 사용되는 가장 기본적인 검사방법입니다.
  - 마이크로 플레이트 안에 PF4와 헤파린 등을 고정시켜 놓고, 환자검체를 반응시킨 후 여기에 결합한 항 PF4 항체가 존재하는지 여부를 효소를 이용해 발색시켜 측정합니다.
  - 헤파린유발혈소판감소증(HIT) 진단을 위해 개발되었고, TTS를 진단하는 표준방법이지만, 모든 과정을 수기로 해야 하기 때문에 시간과 노력이 많이 소요됩니다..
  
- 그 외에 PF4 를 측정할 수 있는 방법으로는 자동화 장비를 이용하는 방법과 작은 키트를 이용한 신속항체검사법 등이 있습니다.
  - 검사방법들의 기본원리는 동일하게 항원-항체 반응을 이용하지만, 반응을 확인하는 방법에 따라 효소법, 화학발광법, 라텍스법, 겔응집법 등으로 차이가 납니다.
  - 이들 방법은 HIT 진단시에는 문제가 없지만, TTS에서는 대부분 음성반응을 보여 진단검사법으로 사용하지 못합니다.