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

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 해당 8건
- * ① 드문부위 혈전(뇌정맥동, 간문맥, 복부내장정맥 등이 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 코로나19백신 16건, 모더나 코로나19 백신 4건 보고되었으나 이것이 TTS 여부는 확인되지 않음(9.3 기준)
- 미국 모더나 백신 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

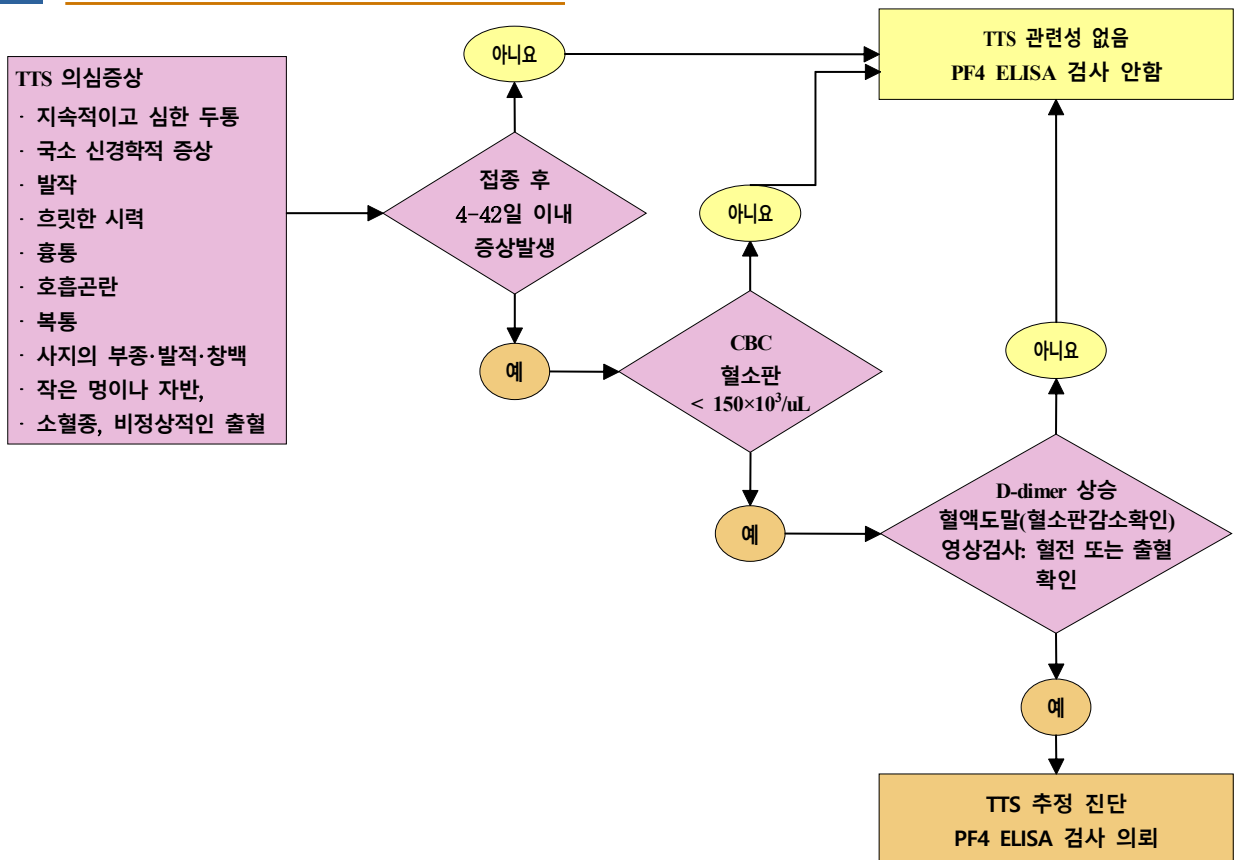
□ 혈전 발생 부위

- 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, 등의 통증, 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 >

□ 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 송부분은 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 (043-913-2344) 서식3 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 가능

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

③ D-dimer $>2.0\text{mcg/mL}$ (2000mcg/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
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		
이상반응 진행상황	[] 그 밖에 접종 후 4주 이내에 발생한 중대하거나 특이한 이상반응						
해당사항이 있는 경우 기록	요양기관 지정번호						
	진단(한)의사 성명	면허번호					
		(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/mm³ 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
백신 관련 악화된 질병 Vaccine-associated enhanced disease (VAED) 백신 접종으로 예방하려던 병원체에 감염되어 감염증의 중증도가 증가하는 경우	<input type="checkbox"/>	1년
급성 호흡곤란 증후군 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
급성 심혈관계 손상 Acute cardiovascular injury (ACI) 미세혈관병증, 심장 허혈, 심근염, 심근병증, 부정맥, 심부전, 심인성 쇼크, 뇌졸중 등의 급성 장애	<input type="checkbox"/>	1년
응고장애 Coagulation disorder 과도한 출혈 또는 혈전증 위험 증가로 이어지는 지혈 장애(색전증, 출혈)	<input type="checkbox"/>	1년
급성 신장 손상 Acute kidney injury (AKI) 갑작스런 신부전 또는 신장 손상으로 혈액에 노폐물이 축적되어 체액, 전해질, 산 염기 및 호르몬 조절의 장애	<input type="checkbox"/>	1년
뇌전증 Generalized convulsion 뇌 기능의 장애를 보이는 증상	<input type="checkbox"/>	4주
길랑-바레증후군 Guillain Barre Syndrome 심건반사가 줄어들거나 없어지며, 팔이 늘어지거나 마비되는 등의 증상을 보임	<input type="checkbox"/>	4-6주
급성 간장 손상 Acute liver injury 간독성의 임상증상 및 간 효소 상승, 간 기능의 변화를 초래하는 중증도의 질병	<input type="checkbox"/>	4-6주
후각 상실 Anosmia/ageusia 백신 접종 후 후각 또는 미각 상실의 변화가 발생하는 상태	<input type="checkbox"/>	4-6주
동상 유사 병변 Chilblains 저온에 반복적인 노출로 발생하는 피부 모세혈관 염증으로 동상과 유사한 병변이 손가락과 발가락에 나타날 수 있음	<input type="checkbox"/>	4-6주
단일 장기 피부혈관염 Single organ cutaneous vasculitis 혈관벽의 염증을 특징으로 하는 질병으로 모든 장기에서 발생 가능하며 피하 모세혈관염 (CSV) 이 가장 흔함	<input type="checkbox"/>	4-6주
다형홍반 Erythema multiforme 붉고 융기된 피부반점을 야기하는 피부질환	<input type="checkbox"/>	4-6주
아나필락시스 anaphylaxis 즉각적이며 심한 알러지 반응으로 순환기능 상실을 일으킴	<input type="checkbox"/>	2일
급성 무균성 관절염 Acute aseptic arthritis 관절 염증의 징후 및 증상의 급성발병, 백혈구수 증가를 특징으로 하는 임상 증후군	<input type="checkbox"/>	-
뇌수막염 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
급성파종성뇌척수염 Acute disseminated encephalomyelitis 중추신경계를 침범하는 드문 급성 염증성 질환	<input type="checkbox"/>	4-6주
혈소판감소증 Thrombocytopenia 혈소판이 $150 \times 10^9/L$ 이하인 비정상적인 혈액상태로, 자반출혈 같은 임상증상이 동반됨	<input type="checkbox"/>	4-6주
혈소판감소성 혈전증 Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrom(TTS) 혈소판이 $150 \times 10^9/L$ 이하인 혈관의 혈전증	<input type="checkbox"/>	4일-42일
다기관 염증 증후군 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"/>	-
모세혈관 누출 증후군 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(전혈구계산)에서 혈소판 수치 (검사일: _____ 결과: _____ 단위 / μ L)

3-2. D-dimer 수치(검사일: _____ /결과: _____ /해당기관 측정단위 DDU FEU 및 정상치상한: _____)

3-3. 혈액도말검사 결과 (_____)

* 혈액도말검사를 하는 이유는 혈소판응집 등 혈소판감소증 위양성을 배제하고, schistocyte 등 소견을 확인하여 다른 혈소판감소증의 원인을 배제하고자 함

3-4. 영상의학검사 실시에 V인 경우 부위, 검사법, 검사일자, 결과(혈전관련 결과)를 기록하여 주세요

①-1 두부 CT(with enhancement arteriogram venogram) 검사일:

CT 결과(conclusion) _____

①-2 두부 MRI(with enhancement arteriogram venogram) 검사일:

MRI 결과(conclusion) _____

② 복부 CT(with enhancement arteriogram venogram) 검사일:

결과(conclusion) _____

③ 기타 _____

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(검체의뢰기준에 맞지 않지만 검사를 원하는 경우에만 기술)

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 immunosuppresants: 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
 - Dabigartran 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 _____

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)	Negative	<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

혈소판감소성 혈전증 진단	
의심 사례	<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(< 150x10³/uL)</p> <p>③ D-dimer > 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;">【의심증상】</p> <ul style="list-style-type: none"> · 지속적이고 심한 두통 · 국소 신경학적 증상 · 발작, · 흐릿한 시력 · 흉통, 호흡곤란 · 복통 · 사지의 부종 · 발적, 창백 · 작은 멍이나 자반 · 소혈종, 비정상적 출혈 </div> </div>
추정 사례	<p>① 의심사례 만족</p> <p>② 혈액도말 확인(가성 혈소판 감소 등 제외)</p> <p>③ 영상 검사 - 혈전(또는 출혈) 소견</p>
확정 사례	<p>① 추정사례 만족</p> <p>② PF4 ELISA 검사 양성</p>
혈소판감소성 혈전증 치료	
<p>TTS 의심 시(혹은 배제 시 까지)</p> <ul style="list-style-type: none"> · 헤파린 투여 금지(avoidance) · 혈소판 수혈 금지(avoidance) · 1차 항응고제 : 주사용 비헤파린제제(Argatroban)나, 경구용 직접 트롬빈 억제제와 항 Xa 억제제 (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) · 혈액분야 전문의 의뢰 · IVIG (2일 동안 매일 1g / 체중 1kg) 	



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

□ 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 마커	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, 트리메토프림-설파메톡사졸, 알렌드로네이트, 화학요법(미토마이신, 사이클로스포린, 타크로리무스, 젠티타빈, 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 얀센 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/ μ L)
 - ② CT 또는 MRI 정맥 조영술
 - 비장 혈전증, 폐색전증, DVT를 통한 대뇌동정맥 혈전증(CVST)의 확인을 위한 증상에 기반한 혈전증에 대한 영상
 - 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 IIP가 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/유익 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.