

急性白血病の寛解導入における血小板輸血トリガー値の検討

岡 智子¹⁾²⁾ 松山 智洋¹⁾²⁾ 森 政樹¹⁾²⁾ 藤原慎一郎²⁾ 翁 家²⁾
 菊池 悟²⁾ 佐藤 一也²⁾ 上田 真寿²⁾ 外島 正樹²⁾ 鈴木 隆浩²⁾
 尾崎 勝俊²⁾ 永井 正²⁾ 小澤 敬也¹⁾²⁾ 室井 一男¹⁾²⁾

急性白血病では予防的血小板輸血が行われる。当院に入院した急性骨髄性白血病（AML）と急性リンパ性白血病（ALL）の血小板輸血トリガー（PT）値を検討した。

1994年から1999年のAMLとALLの患者は各々A1群とB1群に、2004年から2006年の患者は各々A2群とB2群にまとめた。入院時から寛解導入療法後好中球が $1,000/\mu\text{l}$ を超えるまで観察した。同一疾患群間に入院時の血算、レジメン、G-CSF、DICスコア、感染症、発熱、寛解率、WHO分類の出血者数に差はなかった。AMLでのPT値は、A1群で $2.7/\mu\text{l}$ 、A2群で $1.7/\mu\text{l}$ とA2群で有意に低かった。血小板輸血の平均輸血単位数は、A1群で100単位、A2群で56単位とA2群で有意に低かった。ALLでのPT値は、B1群で $2.1/\mu\text{l}$ 、B2群で $1.1/\mu\text{l}$ とB2群で有意に低かった。血小板輸血の平均輸血単位数は、B1群で49.5単位、B2群で35.5単位と差を認めなかった。

急性白血病の寛解導入療法では、PT値 $1\sim 2/\mu\text{l}$ での予防的血小板輸血によって、出血の頻度を増加させることなく血小板輸血を減らすことが可能と思われる。

キーワード：血小板輸血、血小板輸血トリガー値、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病

はじめに

急性骨髄性白血病（AML）や急性リンパ性白血病（ALL）に対しては寛解導入療法が行われ、両疾患とも約80%の患者が寛解に達する¹⁾。寛解導入療法後の血小板減少に対して、出血の有無に係らず血小板濃厚液を輸血（血小板輸血）する予防的血小板輸血と出血症状が明らかとなつてから行う治療的血小板輸血の2つがあるが、伝統的に予防的血小板輸血が行われている²⁾³⁾。予防的血小板輸血では、輸血開始時の血小板数（血小板輸血トリガー値）をどの値にするかが問題となる。血小板輸血のトリガー値は $2/\mu\text{l}$ が一般的であったが、1990年代後半から欧米で血小板輸血トリガー値 $1/\mu\text{l}$ と $2/\mu\text{l}$ を比較する前方向比較試験が行われ、WHO分類のgrade3以上のメジャー出血の頻度には両群で差がないこと、血小板輸血トリガー値 $1/\mu\text{l}$ の方が血小板輸血の回数や単位数が少ないことが示された^{4)~6)}。以上の結果を踏まえ、欧米では急性白血病の寛解導入に係る予防的血小板輸血の血小板輸血トリガー値は $1/\mu\text{l}$ を推奨している⁷⁾。本邦における急性白血病の寛解導入に係る予防的血小板輸血の血小板輸血トリガー値は、

1994年（平成6年）7月に通知された「血小板製剤の使用基準」では $2/\mu\text{l}$ ⁸⁾、2005年（平成17年）9月通知された「血液製剤の使用指針の一部改訂」では $1\sim 2/\mu\text{l}$ である⁹⁾。以前、我々はAMLの寛解導入療法に係る予防的血小板輸血を後方視的に検討し、「血液製剤の使用指針の一部改訂」に該当する時期の血小板輸血は、それ以前に比して血小板輸血トリガー値が低く血小板輸血の単位数が少ないにも係らず、それ以前と出血の頻度は変わらないことを報告した¹⁰⁾。今回、ALLの寛解導入療法後の血小板輸血トリガー値を後方視的に検討し、AMLのそれと比較検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象と観察期間

1994年から2006年の間、当院血液科に入院した初発のAMLとALLの患者を対象とした。寛解導入療法が異なるAML-M3とALL-L3は除外した。1994年（平成6年）7月に通知された「血小板製剤の使用基準」⁸⁾を含む1994年から1999年までに入院した患者のうちAMLの患者はA1群に、ALLの患者はB1群にまとめ、2005

1) 自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部

2) 自治医科大学附属病院血液科

〔受付日：2008年4月28日、受理日：2009年2月9日〕

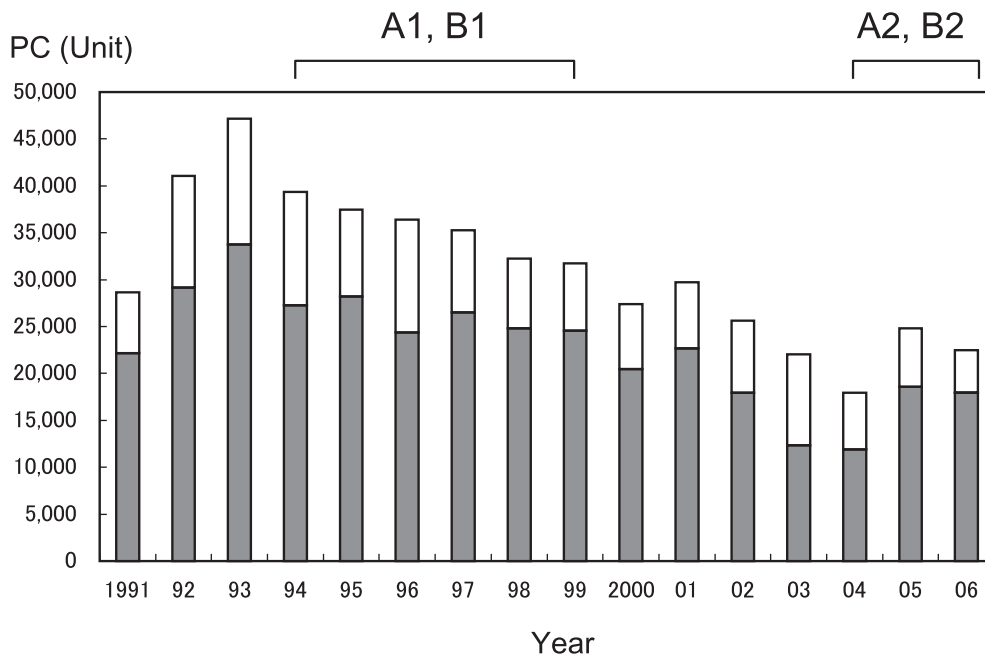


Fig. 1 Transfused platelet concentrate numbers by year at Jichi Medical University Hospital. A1 and B1 represent the period between 1994 and 1999, while A2 and B2 represent the period between 2004 and 2006. The black bars indicate platelet concentrate numbers administered to patients with hematological disorders. Usually, 10 units containing more than 2.0×10^{11} apheresis platelets were transfused each transfusion for patients with hematological disorders. PC, platelet concentrate.

年（平成 17）年 9 月通知された「血液製剤の使用指針の一部改訂」⁹⁾を含む 2004 年から 2006 年までに入院した患者のうち AML の患者は A2 群に、ALL の患者は B2 群にまとめた (Fig. 1)。診断確定日から寛解導入療法後に白血球が $1,000/\mu\text{l}$ に達するまでの期間を観察期間とした。白血球が $1,000/\mu\text{l}$ 以上に達しない例（早期死亡と寛解導入不応の primary refractory）は除外した。

2. 調査項目

入院病歴をもとに、各群における血小板輸血の実態を後方視的に調査した。付随的に赤血球濃厚液の輸血（赤血球輸血）の実態も後方視的に調査した。調査項目は、年齢、性別、初発時の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、寛解導入療法のレジメン、診断日から寛解導入療法施行後白血球が $1,000/\mu\text{l}$ 以上に要した日数、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の有無、寛解率、輸血当日または前日の血小板数とヘモグロン値、輸血した血小板濃厚液と赤血球濃厚液の回数と単位数、血小板輸血当日の出血症状である。また、血小板輸血に負の影響を及ぼす発熱、感染症、播種性血管内血液凝固 (DIC) について検討した。発熱は、 38°C を超えた場合に発熱と定義した。感染症は、胸部 X 線や CT 等の画像検査で感染症が確認された場合、血液培養等で起炎菌と判断される細菌や真菌が検出された場合、各種培養で起炎菌は検出されなかったが臨床的に感染症と判断された場合に感染症と定義した。DIC は、1988 年改

訂された厚生省 DIC 研究班の診断基準に基づき点数化した。出血の評価基準としては WHO の基準を用い¹¹⁾、診療録に基づき評価した。WHO の基準では、grade 1 は赤血球輸血を要しない皮膚、粘膜出血、Grade 2 は赤血球輸血を要しない臓器出血、Grade 3 は赤血球輸血を要する性器出血や軟部組織出血、Grade 4 は赤血球輸血を要する臓器出血や中枢神経出血である。血小板輸血トリガー値と赤血球輸血トリガー値は、輸血当日朝の血算のデータを用いた。

3. 統計解析

統計解析はカイ 2 乗検定と t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意であると判定した。

結 果

1. 患者背景

寛解導入療法後に白血球が $1,000/\mu\text{l}$ 以上に達しない AML の 2 例（primary refractory 2 例）は解析対象から除外した。ALL では、寛解導入療法後に白血球が $1,000/\mu\text{l}$ 以上に達しない例はなかった。AML では (Table 1)、A1 群と A2 群の両群で年齢、性別、FAB 分類、初診時の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数に差を認めなかった。両群とも主に日本成人白血病共同研究グループ (JALSG) の AML レジメン (A1 群では AML-87 16 例、AML-95 15 例、その他のレジメン 2 例、A2 群では全例が AML-97) で寛解導入療法が行われており、

Table 1 Characteristics of patients with acute myeloblastic leukemia receiving induction chemotherapy

| | Group A1 | Group A2 | P |
|--|------------------|------------------|-----------|
| Patient (No) | 33 | 23 | |
| Age (Year)# | 48.8 (15-75) | 53.0 (30-76) | 0.215 |
| Gender (Female/Male, No) | 16/17 | 15/8 | 0.580 |
| FAB (No) | | | 0.817 |
| AML-M0 | 2 | 0 | |
| AML-M1 | 9 | 3 | |
| AML-M2 | 11 | 17 | |
| AML-M4 | 7 | 0 | |
| AML-M5 | 1 | 2 | |
| AML-M6 | 2 | 0 | |
| AML-M7 | 0 | 0 | |
| undetermined AML | 1 | 1 | |
| WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 66.4 (0.4-223.5) | 54.6 (1.5-203.2) | 0.647 |
| Hb (g/dl)# | 10.2 (4.6-12.7) | 8.1 (4.2-11.5) | 0.515 |
| Plt ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 61.1 (4.0-194.0) | 54.3 (4.0-255.0) | 0.34 |
| Induction regimen (No) | | | 0.229 |
| JALSG-AML regimen | 31 | 23 | |
| Others | 2 | 0 | |
| G-CSF (No) | 0 | 0 | |
| DIC score | 3.6 (1-8) | 2.5 (1-5) | 0.164 |
| Infection episode (No) | 4 | 3 | 0.918 |
| Fever ($> 38^\circ\text{C}$) (No) | 5 | 2 | 0.472 |
| Day $> 1,000/\mu\text{l}$ of neutrophils (Day)# | 35.5 (14-39) | 41.1 (12-46) | 0.03 |
| Complete remission rate (%) | 78.8 | 95.6 | 0.07 |
| WHO bleeding severity (No) | | | 0.787 |
| grade 0 or 1 | 28 | 23 | |
| grade 2 | 5 | 0 | |
| grade 3 or 4 | 0 | 0 | |
| Plt trigger value ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 27.0 (20.0-45.0) | 17.0 (4.0-19.0) | < 0.001 |
| Plt concentrate (Unit)# | 100 (20-230) | 56 (1-14) | < 0.001 |
| Number of Plt transfusions# | 10.1 (2-23) | 5.6 (1-14) | < 0.01 |
| Plt concentrate per Plt transfusion (Unit) | 9.8 | 10 | 0.332 |
| Hb trigger value (g/dl)# | 6.8 (5.1-8.2) | 5.9 (4.9-7.0) | < 0.001 |
| RBC concentrate (Unit)# | 14 (2-30) | 10.6 (0-10) | 0.038 |
| Number of RBC transfusions# | 7.0 (0-15) | 5.4 (1-14) | < 0.05 |
| RBC concentrate per RBC transfusion (Unit) | 1.9 | 1.9 | 0.981 |

AML, acute myeloblastic leukemia; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor; DIC, disseminated intravascular coagulation; No, number; #, mean.

寛解導入療法後白血球が $1,000/\mu\text{l}$ まで回復する期間は、A1 群 35.5 日、A2 群 41.1 日と A2 群の方が有意に長く、寛解導入療法の治療強度は A2 群の方が強いと判断された。両群とも G-CSF を使用した例はなかった。完全寛解率に関しては、A1 群 78.6%、A2 群 95.6% と、A2 群の方が良好な傾向を認めた。血小板輸血に及ぼす因子の検討では、両群に DIC スコア、感染症発症者数、発熱患者数に差を認めなかった。

ALL では (Table 2)、B1 群と B2 群の両群で年齢、性別、初診時の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数に差を認めなかった。白血球細胞の表現型は、1 例を除き、両群とも B 前駆細胞性 ALL であった。両群とも主に JALSG の ALL レジメン (B1 群では ALL-87 2 例、ALL-90 2 例、ALL-97 16 例、B2 群では全例が ALL-97) で寛解導入療法が行われており、寛解導入療法後白血

球が $1,000/\mu\text{l}$ まで回復する期間は、B1 群が 30.2 日、B2 群が 39.2 日と差を認めなかった。B1 群の 2 例を除く残りの全例と B2 群の全例に G-CSF が投与された。両群で寛解率に差を認めなかった。血小板輸血に及ぼす因子の検討では、両群に DIC スコア、感染症発症者数、発熱患者数に差を認めなかった。

2. 出血の程度と血小板輸血のトリガー値

AML では (Table 1)、WHO 分類による出血の程度は、A1 群では grade 0 または 1 が 28 例、grade 2 が 2 例で、A2 群では全例 grade 1 であり、両群に差を認めなかった。両群とも、grade 3 以上出血を来した例はなかった。血小板製剤は、A1 群と A2 群のいずれにおいても主に成分採血由来製剤を使用し、原則的に 1 回に 10 単位輸血した。血小板輸血トリガー値の平均血小板数は、A1 群で 2.7 万 $/\mu\text{l}$ 、A2 群で 1.7 万 $/\mu\text{l}$ と A2 群で

Table 2 Characteristics of patients with acute lymphoblastic leukemia receiving induction chemotherapy

| | Group B1 | Group B2 | P |
|--|-----------------|-----------------|-----------|
| Patient (No) | 22 | 15 | |
| Age (Year)# | 48.8 (15-75) | 53.0 (30-76) | 0.704 |
| Gender (Female/Male, No) | 12/10 | 8/7 | 0.739 |
| Phenotype (No) | | | 0.402 |
| B-ALL | 21 | 15 | |
| T-ALL | 1 | 0 | |
| WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 56.3 (0.8-265) | 57.9 (2.8-318) | 0.956 |
| Hb (g/dl)# | 10.9 (4.1-15.5) | 11.4 (6.1-17.1) | 0.515 |
| Plt ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 9.5 (1.2-25.9) | 10.9 (1.2-54.5) | 0.623 |
| Induction regimen | | | 0.229 |
| JALSG-ALL regimen | 20 | 15 | |
| Others | 2 | 0 | |
| G-CSF (No) | 22 | 15 | |
| DIC score# | 6.9 (3-10) | 9.1 (5-12) | 0.75 |
| Infection episode (No) | 3 | 2 | 0.643 |
| Fever ($> 38^\circ\text{C}$) (No) | 4 | 2 | 0.951 |
| Day $> 1,000/\mu\text{l}$ of neutrophils (Day)# | 30.2 | 39.2 | 0.107 |
| Complete remission rate (%) | 72.7 | 80 | 0.477 |
| WHO bleeding severity (No) | | | 0.492 |
| grade 0 or 1 | 20 | 15 | |
| grade 2 | 2 | 0 | |
| grade 3 or 4 | 0 | 0 | |
| Plt trigger value ($\times 10^3/\mu\text{l}$)# | 21.0 (0.9-3.1) | 11 (0.6-1.7) | < 0.001 |
| Plt concentrate (unit)# | 49.5 (0-140) | 35.5 (0-140) | 0.384 |
| Number of Plt transfusions# | 5 (0-22) | 2.9 (0-17) | 0.176 |
| Plt concentrate per Plt transfusion (Unit) | 8.5 | 7.3 | 0.429 |
| Hb trigger value (g/dl)# | 6.2 (4.0-6.8) | 6.1 (4.0-6.6) | 0.89 |
| RBC concentrate (unit)# | 6.8 (0-18) | 6.4 (0-18) | 0.825 |
| Number of RBC transfusions# | 3.4 (0-9) | 3.2 (0-9) | 0.785 |
| RBC concentrate per RBC transfusion (Unit) | 1.5 | 1.8 | 0.153 |

AML, acute lymphoblastic leukemia; WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; Plt, platelet; G-CSF, granulocyte-colony-stimulating factor; DIC, disseminated intravascular coagulation; No, number; #, mean.

有意に低かった。血小板輸血の平均輸血単位数は、A1群で100単位、A2群で56単位とA2群で有意に血小板輸血単位数が低かった。血小板輸血回数もA2群で有意に少なかった。1回の輸血当たりの血小板輸血単位数は、両群でほぼ同等であった。いずれの群においても観察期間中に血小板不応例はなかった。

ALLでは(Table 2)、WHO分類による出血の程度は、B1群ではgrade 0または1が20例、grade 2が2例で、B2群では全例grade 1であり、両群に差を認めなかった。両群とも、grade 3以上出血を来した例はなかった。血小板製剤は、B1群とB2群のいずれにおいても主に成分採血由来製剤を使用し、原則的に1回に10単位輸血した。血小板輸血のトリガー値の平均血小板数は、B1群で2.1万/ μl 、B2群で1.1万/ μl とB2群で有意に低かった。血小板輸血の平均輸血単位数は、B1群で49.5単位、B2群で35.5単位と両群に差を認めなかった。血小板輸血回数も両群で差を認めなかった。1回の輸血当たりの血小板輸血単位数は、両群でほぼ同等であった。

血小板濃厚液の供給状況を調査したが、2007年12

月以前の記録は廃棄されていた。そこで、記録が残っている2008年1月以降の血小板濃厚液の供給状況を記録台帳を基に調査した。2008年1月から6月までの血小板濃厚液の供給状況は、前日までに血小板濃厚液を予約し予約通り血小板濃厚液が供給された件数が809件(62.9%)、当日に血小板濃厚液を予約し血小板濃厚液が供給された件数が478件(37.1%)であった。

3. 赤血球輸血のトリガー値

AMLでは(Table 1)、赤血球輸血のトリガーとしてのヘモグロビン値は、A1群で6.8g/dl、A2群で5.9g/dlとA2群で有意に低く、赤血球輸血の平均単位数はA1群で14単位、A2群で10.6単位とA2群で有意に少なかった。

ALLでは(Table 2)、赤血球輸血のトリガー値としてのヘモグロビン値は、B1群で6.2g/dl、B2群で6.1g/dlと両群で差を認めず、赤血球輸血の平均単位数もB1群で6.8単位、B2群で6.4単位と両群で差を認めなかった。

考 察

急性白血病の寛解導入に係る血小板減少症では、予防的血小板輸血の血小板輸血トリガー値1万/ μ lと2万/ μ lを比較する臨床試験が3つ報告されている^{4)~6)}。最も大規模な臨床研究は、Ruberaらによって報告された前方向ランダム化比較試験である⁴⁾。彼らは、AMLを対象として、血小板輸血トリガー値が2万/ μ lのコントロール群と、より低い血小板輸血トリガー値の群(体温が38℃未満では血小板輸血トリガー値が1万/ μ l、体温が38℃以上の場合では血小板輸血トリガー値が1~2万/ μ l)の2群に分け出血の程度を比較し、WHO分類のgrade 3以上の重篤な出血(メジャー出血)は両群で差がないことを示した。注意すべきは、臨床的な出血がみられた場合には、血小板輸血トリガー値に係らず血小板輸血が行われたことである。Heckmanらは、AMLとALLを対象として、寛解導入に係る血小板減少症に対する血小板輸血トリガー値の前方向ランダム化比較試験を行い、血小板輸血トリガー値1万/ μ lと2万/ μ lの両群でメジャー出血には差がないことを報告した⁵⁾。Wandtらは、血小板輸血トリガー値1万/ μ lと2万/ μ lで血小板輸血を行った場合の出血の程度を多施設で前方向調査し、両群で出血の程度に差がないことを報告した⁶⁾。今回の我々の検討でも、AMLにおいてはA2群(平成17年9月通知された「血液製剤の使用指針の一部改訂」の時期に相当)の方がA1群(平成6年7月に通知された「血小板製剤の使用基準」に相当)に比して骨髓抑制の期間が長い(治療強度が強い)にも係らず、血小板輸血トリガー値がA1群より低く出血の程度に両群で差がないことを確認した。付随的に赤血球輸血についても検討したが、A2群の方が赤血球輸血のトリガー値(ヘモグロビン値)がA1群に比して低く、赤血球輸血単位数もA1群に比してA2群で少ないことが判明した。これは、以前に比べて輸血用血液製剤の適正使用の理解が進んでいるためと思われる。ALLでは、B2群(平成17年9月通知された「血液製剤の使用指針の一部改訂」の時期に相当)の方がB1群(平成6年7月に通知された「血小板製剤の使用基準」に相当)より血小板輸血トリガー値は低い、出血の程度には両群で差がないことを確認した。血小板輸血単位数には両群で差がなかったが、この原因として解析例が少なかったこと、ALLの寛解導入療法に用いる抗癌剤(例えば、ビンクリスチンなど)は血小板減少の副作用が弱く、血小板輸血をする機会が少ないことが推測される。本邦の白血病の寛解導入に係る血小板輸血トリガー値は1~2万/ μ lであるが⁹⁾、この基準に従うことによって、出血のリスクを増すことなく血小板輸血を減らすことが可能と思われる。

上述した血小板輸血トリガー値1万/ μ lについては異

論もある。血小板と自然に生じる出血との関係は以前より知られており、血小板数が0.5万/ μ l未満では出血時間が延長し消化管出血量が増すことが明らかとなっている³⁾。Heddleらは、Ruberaの発表したデータを再解析し、WHOのgrade 2以上の出血の頻度と血小板数との関係を検討したところ、出血のリスクは血小板数の低下とともに増加することを明らかにした¹²⁾。血小板数2~2.9万/ μ lにおける出血のリスクを1とすると、血小板数0.5~0.9万/ μ l、1.0~1.4万/ μ l、1.5~1.9万/ μ lの出血のリスクは各々1.93倍、1.82倍、1.19倍であった¹²⁾。従って、本邦における血小板輸血トリガー値1~2万/ μ lは、欧米の血小板輸血トリガー値1万/ μ lより出血のリスクを低くすると思われる。一方、脳出血等の致死的な出血と血小板数(当日朝の血小板数または血小板数の最低値)との関係は明らかではない²⁾³⁾。血小板数よりDIC、5日以内の出血の既往、腎機能障害、低アルブミン血症(肝合成能の低化)の様な患者固有の因子の方が致死的な出血に関与すると報告されている¹³⁾。Wandtらの報告でも、WHO分類のgrade 3と4の出血は、血小板輸血トリガー値2万/ μ lでのみみられている⁶⁾。致死的な出血を防ぐためには、血小板数の最低値ばかりでなく、上記した患者固有の危険因子にも留意する必要がある。一方、血小板輸血不応状態を調査したTRAP試験では、血小板輸血の効果に負に作用する因子として、抗リンパ球抗体、2回以上の妊娠歴のある女性、男性、脾腫、ヘパリン、出血、発熱、アンフォテリシンB、DICが明らかにされた¹⁴⁾。今回検討した症例において、いずれの群においても観察期間中に血小板輸血不応例は認めなかったが、予防的血小板輸血を行うに当たり、これらの負の因子が存在する場合には血小板輸血後の血小板の増加率が悪く頻回な血小板輸血を要する可能性があることに留意する必要がある。

予防的血小板輸血と臨床的な出血症状が表れてから行う治療的血小板輸血との優劣は、実際は明らかではないと言われている²⁾³⁾。予防的血小板輸血と治療的血小板輸血を比較したランダム化比較試験は1970年代に行われたものであり、現在に比して臨床試験の質と化学療法に対する支持療法(抗生剤や抗真菌剤、制吐剤、解熱剤等)の質が劣っているためである。自家末梢血幹細胞移植では、移植後の血小板減少の期間は短く速やかに造血が回復するため、出血が顕在化してから血小板輸血を行う治療的血小板輸血で対応可能との報告がある¹⁵⁾。急性白血病の寛解導入では、強い骨髓抑制のため血小板減少の期間が長く、血小板輸血に負に働く合併症を併発する可能性があり、日常診療では予防的な血小板輸血が勧められる。Eikenboomらは、日常診療における血小板輸血トリガー値1万/ μ lの遵守率が約

50%であることを報告した¹⁶⁾。遵守率が悪い原因の1つとして、血小板輸血を行う1, 2日前に血小板低下を予想して血小板濃厚液を依頼するためと考えられた。

今回の検討では、記録がないためA1群とB1群が属する時期とA2群とB2群が属する時期の血小板濃厚液の供給状況を比較することは出来なかった。記録が存在する2008年1月から6月までの6カ月間の調査では、当日に血小板濃厚液を依頼する割合が依頼全体の約35%を占めていた。当院においては、以前より血小板濃厚液の供給状況がよく、血小板輸血当日朝の血小板数で血小板濃厚液が依頼され血小板輸血が実施される場合があることが窺える。今後、血小板輸血トリガー値を検討するに当たっては、血小板濃厚液の供給状況を合わせて調査する必要がある。加藤らは、血小板濃厚液の申し込み時に、血小板数の適正値を設定することによって過剰な血小板輸血を防ぐことが可能と報告し注目されている¹⁷⁾。

結 語

急性白血病の寛解導入療法では、血小板輸血トリガー値1~2万/ μ lの範囲で予防的な血小板輸血を行うことによって、出血の頻度を増加させることなく血小板輸血を減らすことが可能と判断された。今後、血小板輸血トリガー値1~2万/ μ lの妥当性を検証する前方向の臨床試験の実施が望まれる。

文 献

- Ohno R: Recent progress in the treatment of adult acute leukemia in Japan. *Cancer Chemotherapy*, 10: 73—79, 1995.
- Stanworth SJ, Hyde C, Brunskill S, et al: Platelet transfusion prophylaxis for patients with haematological malignancies: where to now? *Br J Haematol*, 131: 588—595, 2005.
- Slichter SJ: Platelet transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am*, 21: 697—729, 2007.
- Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med*, 337: 1870—1875, 1997.
- Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/ μ l versus 20,000/ μ l. *J Clin Oncol*, 15: 1143—1149, 1997.
- Wandt H, Frank M, Ehninger G, et al: Safety and cost effectiveness of a 10 \times 10⁹/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 \times 10⁹/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 91: 3601—3606, 1998.
- British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*, 122: 10—23, 2003.
- 血液製剤調査機構編: 血小板製剤の使用基準. 血液製剤の使用にあたって, 第2版, 薬事時報社, 東京, 1999, 23—32.
- 厚生労働省編: 血小板濃厚液の適正使用. 血液製剤の使用にあたって, 3版, じほう, 東京, 2005, 43—48.
- Oka S, Muroi K, Mori M, et al: Evaluation of platelet transfusion thresholds in patients with acute myeloblastic leukemia receiving induction chemotherapy. *Intern Med*, 46: 1669—1670, 2007.
- Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, et al: The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91: 1530—1537, 2006.
- Heddle NM, Cook RJ, Sigouin C, et al: A descriptive analysis of international transfusion practice and bleeding outcomes in patients with acute leukemia. *Transfusion*, 46: 903—911, 2006.
- Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, et al: Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*, 16: 34—45, 2002.
- Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, 105: 4106—4114, 2005.
- Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/ μ l trigger. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8: 569—576, 2002.
- Eikenboom JC, van Wordragen R, Brand A: Compliance with prophylactic platelet transfusion trigger in haematological patients. *Transfus Med*, 15: 45—48, 2005.
- 加藤栄史, 半田 誠, 高本 滋: 造血器疾患における血小板輸血の現状と問題点, アンケート調査結果より. *臨床血液*, 47: 1514—1520, 2006.

EVALUATION OF PLATELET TRANSFUSION THRESHOLD IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA RECEIVING INDUCTION CHEMOTHERAPY

Satoko Oka¹⁾²⁾, Tomohiro Matsuyama¹⁾²⁾, Masaki Mori¹⁾²⁾, Shin-ichiro Fujiwara²⁾, Iekuni Oho²⁾, Satoru Kikuchi²⁾, Kazuya Sato²⁾, Masuzu Ueda²⁾, Masaki Toshima²⁾, Takahiro Suzuki²⁾, Katsutoshi Ozaki²⁾, Tadashi Nagai²⁾, Keiya Ozawa¹⁾²⁾ and Kazuo Muroi¹⁾²⁾

¹⁾Division of Cell Transplantation and Transfusion, Jichi Medical University Hospital

²⁾Division of Hematology, Department of Medicine, Jichi Medical University Hospital

Abstract:

Prophylactic platelet transfusion is performed in patients with acute leukemia receiving induction chemotherapy. We retrospectively analyzed platelet trigger (PT) values and transfused platelet concentrate numbers in acute myeloblastic leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients receiving induction chemotherapy in our hospital.

AML and ALL patients admitted between 1994 and 1999 were grouped as A1 and B1, respectively, while those admitted between 2004 and 2006 were grouped as A2 and B2, respectively. PT values, transfused platelet concentrate numbers, and factors associated with platelet transfusion were analyzed. The investigation period extended from the day of diagnosis to the day on which the neutrophil count reached more than $1,000/\mu\text{l}$ after induction. No significant differences were seen in blood cell count at admission, induction regimen, number of granulocyte colony-stimulating factor administrations, disseminated intravascular coagulation scores, number of patients with infection, number of patients with fever, complete remission rate, and bleeding severity based on the WHO grading system between A1 and A2 and between B1 and B2. In AML, the mean PT value in A2 ($1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$) was significantly lower than that in A1 ($2.7 \times 10^4/\mu\text{l}$). The mean number of platelet concentrates in A2 (56 units) was significantly lower than that in A1. In ALL, the mean PT value in B2 ($1.1 \times 10^4/\mu\text{l}$) was significantly lower than that in B1 ($2.1 \times 10^4/\mu\text{l}$). However, the mean number of platelet concentrates was not significantly different between groups, i.e., 8.45 units in B1 and 7.3 units in B2.

These results indicate that PT values of between 1.0×10^4 and $2.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ for acute leukemia patients receiving induction chemotherapy in Japan permit a decrease in platelet concentrate number without increasing hemorrhagic risk.

Keywords:

Platelet transfusion, Platelet transfusion trigger, Acute lymphoblastic leukemia, Acute myeloblastic leukemia