

## 血小板輸血トリガー値の検証

羽藤 高明

キーワード：血小板輸血，トリガー値，出血，臨床試験，感染症

### はじめに

現在行われている血小板輸血の大部分は予防的輸血であり，なかでも急性白血病に対する化学療法や造血幹細胞移植に伴う血小板減少症が最も多い適応症になっている<sup>1)</sup>。この場合の血小板輸血トリガー値は長年慣習的に用いられてきた2万/ $\mu$ lを1万/ $\mu$ lに下げても出血頻度は変わらないことが複数の無作為対照試験(RCT)によって証明されてきた<sup>1)2)</sup>。この結果は世界各国の輸血ガイドラインを改定させるほどのインパクトを与えたが，これらのRCTの結果を解釈する上で注意しなければならない重要な点がいくつか存在する。本稿では，これまでの臨床試験に基づくトリガー値のエビデンスを検証して問題点を整理し，今後の臨床試験の方向性について述べる。

### 1. トリガー値1万/ $\mu$ lのエビデンス

輸血トリガー値1万対2万の臨床比較試験はこれまでに8つ報告されている(表1)。このうちの3つがRCTであり，1つは無作為化されていない前向き試験で，残り4つは後ろ向き研究である。RCTではRebullaら<sup>3)</sup>のスタディが最大規模であり，急性白血病患者255名を対象として1万群と2万群で出血頻度に差はなかったと結論している。Heckmanら<sup>4)</sup>のRCTも急性白血病患者を対象として同じ結論を示している。Zumbergら<sup>5)</sup>のRCTは自己および同種造血幹細胞移植患者を対象としてやはり同じ結論になっている。RCT以外のスタディもすべて同じ結論である。これらの成績から血小板輸血トリガー値は1万でよいとされたが，すべてのRCTにおいて，発熱，軽微でも新たな出血症状の出現，および侵襲的処置前のいずれかに該当する患者は1万群でもそれ以上の値で輸血が行われている点に注意しなければならない。RebullaらのRCTでは，1万群の22.6%の患者がこれらの理由により1万以上で輸血されており，さらに5.4%の患者は正当な理由なく1万以上で輸血されていたことから，合計28%の患者が1万群とし

て解析されたにもかかわらず実際は1万以上で輸血されていたことになる。同様に，ZumbergらのRCTでは1万群の49%もの患者が1万以上で輸血されていた。したがって，仮に1万群に振り分けられた患者はどんなことがあっても1万トリガー値で輸血しなければならぬという条件であったなら，違った結果になったかもしれない。RebullaらのRCTの患者データを後解析すると，血小板数1.4万以下の患者は2万台の患者に比べて出血リスクが有意に高くなっていて血小板数2万以上では出血症状が少なくなることが示唆された<sup>6)</sup>(図1)。また，3つのRCTのメタ解析では統計学的有意差はないものの出血症状は2万群に少ない傾向があった<sup>1)</sup>(図2)。

現代医療での出血頻度を考慮すると，統計学的有意差を検出できるRCTは800人規模(1群当たり少なくとも392人)でなければならないとされる<sup>1)</sup>。したがって，これまでのRCTは1万群と2万群の出血頻度に差がないことを証明するための十分な統計パワーを持ち合わせていないことになる。これらのことから，トリガー値1万の安全性は複数のRCTで証明された高いエビデンスに違いないが，一定の制約下で導かれた結論であることに留意する必要がある。スタディの規模を考慮すると，疑いの余地を挟まない確固たるエビデンスとまではいえない。

### 2. 各国の血小板輸血ガイドライン

トリガー輸血に関するRCTの結果を臨床に反映させるために各国のガイドラインが改訂されてきた。ガイドラインにはRCT実施にあたっての制約条件が色濃く反映されている。すなわち，米国のガイドライン<sup>7)</sup>は成人急性白血病の輸血トリガー値は原則1万とするが，高熱，出血症状，白血球増多，血小板数の急激な減少，凝固異常，観血的処置前の患者はより高いトリガー値にするよう勧告している。英国のガイドライン<sup>8)</sup>は敗血症，凝固異常，もしくは抗生剤投与のない急性白血病

表1 予防的血小板輸血トリガー値 (1万 vs 2万) に関する臨床試験

	報告者	試験デザイン	人数	出血頻度 (%) (1万 vs 2万)	文献
1	Gil-Fernandez et al.	Retrospective	190	12 vs 14	Bone Marrow Transplant 18: 931, 1996
2	Heckman et al.	RCT	78		J Clin Oncol 15: 1143, 1997
3	Rebulla et al.	RCT	255	22 vs 20	N Engl J Med 337: 1870, 1997
4	Wandt et al.	Prospective	105	18 vs 17	Blood 91: 3601, 1998
5	Navarro et al.	Retrospective	48	42 vs 30	Haematologica 83: 998, 1998
6	Lawrence et al.	Retrospective	141	15 vs 18	Leukemia Lymphoma 41: 67, 2001.
7	Zumberg et al.	RCT	159	14 vs 17	Biol Blood Marrow Transplant 8: 569, 2002
8	Nevo et al.	Retrospective	480	22 vs 16	Transfusion 47: 801, 2007.

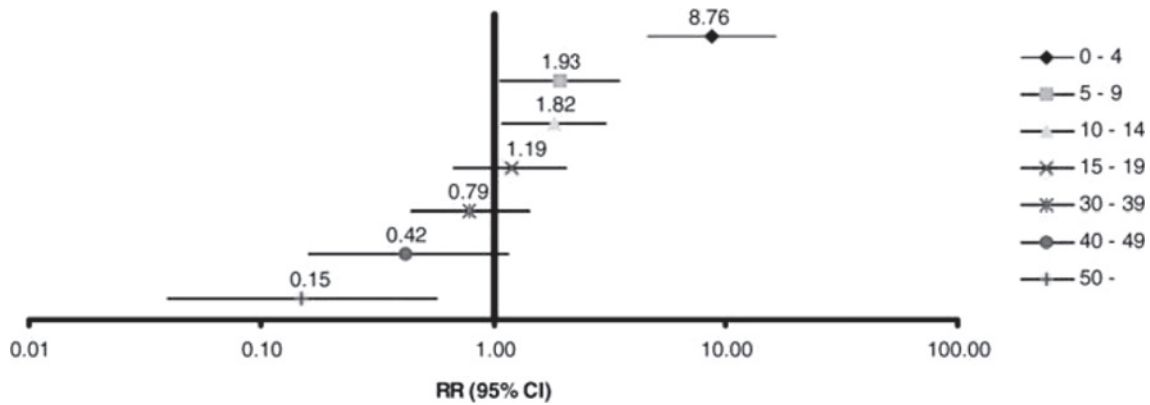


図1 血小板数別にみた出血 (WHO グレード 2 以上) のリスク (RR) および 95% 信頼区間 (CI)<sup>6)</sup>  
血小板数 2 ~ 2.9 万/ $\mu$ l を対照 (相対リスク 1.00) とした. Rebulla ら<sup>3)</sup> の RCT 登録患者における毎日の血小板数と出血症状のデータが再解析された.

Study or subgroup	Lower trigger		Higher trigger		Weight	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI	Risk ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
<b>2.2.1 Platelet threshold &lt; 10 vs. &lt; 20</b>							
Heckman et al 1997	17	37	7	41	10.2%	2.69 [1.26, 5.75]	
Rebulla et al 1997	29	135	24	120	39.1%	1.07 [0.66, 1.74]	
Zumberg et al 2002	21	78	21	81	31.7%	1.04 [0.62, 1.74]	
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>250</b>		<b>242</b>	<b>81.0%</b>	<b>1.26 [0.92, 1.73]</b>	
Total events	67		52				
Heterogeneity: $\chi^2 = 4.79$ , $df = 2$ ( $P = 0.09$ ); $I^2 = 58\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.46$ ( $P = 0.15$ )							

図2 トリガー値に関する RCT (1万対2万) のメタ解析<sup>1)</sup>  
WHO グレード 2 以上の出血リスクが示されている.

患者の輸血トリガー値は1万でよいという但し書きを付けており、イタリアの最新ガイドライン<sup>9)</sup>は11項目に及ぶリスク要因を列記して、これらのどれにも当てはまらない患者は1万でよいが、一つでも当てはまれば2万にすることとしている。本邦のガイドラインは、急性白血病患者のトリガー値を1~2万と表現し、発熱や重症感染症のない患者では1万で十分としている。各国のガイドラインに共通しているのはすべての患者に1万のトリガー値を遵守させることは不適切であるという方針である。新トリガー値だけが一人歩きして金科玉条のように扱われてはならない。

ガイドラインには急性白血病患者以外の輸血トリガー値

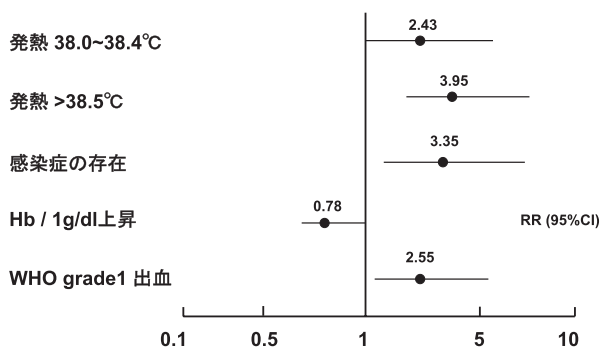
も定められている (表2)。特に、観血的手技を行う患者のトリガー値は5万のことが多いが、その根拠となる大規模なスタディはなく、臨床経験に基づく合意で決められているのが現状である。観血的処置を行うような出血ハイリスク患者を対象としたRCTは倫理的に実施困難であるため、この領域では安全性に十分配慮した基準をまず作成し、それに基づく大規模な臨床観察研究を行い、その結果を踏まえたRCTをデザインして行く必要がある。

### 3. 血小板数と出血症状はどこまで相関するか

血小板減少の程度と出血症状の出現がある程度相関

表2 各国ガイドライン別血小板輸血トリガー値（急性白血病以外）

病態	日本	米国 <sup>7)</sup>	英国 <sup>8)</sup>	イタリア <sup>9)</sup>
固形腫瘍	1~2万	1万	記載なし	1万
膀胱癌, 壊死腫瘍	1~2万	2万		2万
MDS/AA	0.5万	投与なし	投与なし	投与なし
観血的処置, 手術	5万	4~5万	5万	5万
骨髓穿刺, 骨髓生検	1~2万	投与なし	投与なし	投与なし
人工心肺	3万 + 臨床判断		臨床判断	臨床判断
出血を伴う DIC	5万		5万	5万
大量輸血	血小板減少時		5万	7.5万

図3 臨床要因別にみた出血（WHO グレード2以上）のリスク（RR）および95%信頼区間（CI）<sup>17)</sup>

発熱は37.5°C未滿を対照（相対リスク1）とした。Rebullaら<sup>3)</sup>のRCT登録患者におけるデータが多変量解析された。図は文献<sup>17)</sup>に記載のデータから著者が作成した。

することは現代の医療を反映している最新の大規模RCT（PLADO試験）でも観察されている。PLADO試験<sup>10)</sup>において、出血症状は血小板数5千以下で明らかに増加し、それ以上ではあまり変わらないものの8万以上で有意に減少した。血小板数5千以下で消化管出血が急激に多くなることは以前から指摘されていて<sup>11)</sup>、再生不良性貧血や骨髓異形成症候群のような慢性血小板減少患者では血小板数5千以上に保てば出血症状をコントロールできることが観察研究で示されている<sup>12)</sup>。白血病患者を対象としたRebullaらのトリガー輸血RCTの後解析では血小板数5千未滿は明らかな出血リスク要因であった<sup>6)</sup>（図1）。これらの臨床データは血管壁の統合性を維持するのに必要な血小板数が7,100/ $\mu$ l/dayという基礎データと合致する<sup>13)</sup>。したがって、血小板数5千をトリガーとする輸血の是非が検証されても良いことになるが、ほとんどの病院に設置されている自動血球計数装置では5千以下のようなかなり少ない血小板数の測定は信頼性が乏しくなるため<sup>14)</sup>、現段階で血小板数5千をトリガー値とするRCTは正当化されないであろう。

血小板数が出血リスクの一つのマーカーではあるものの、出血症状が血小板数単独によって規定されていないことは臨床でよく経験する。米国の大規

模調査においても重篤な出血症状と血小板数の間には相関がみられなかった<sup>15)16)</sup>。従来から出血リスクを高める要因として、発熱、感染症、凝固異常、局所的組織破壊（肺炎、胃潰瘍、ウイルス性膀胱炎など）があげられてきた<sup>1)</sup>。前述したRebullaらのRCTの後解析でも発熱もしくは感染症の存在は血小板数とは別の出血リスク要因として同定されている<sup>17)</sup>（図3）。同じ程度の血小板減少でも正常組織では出血しないが、組織に炎症や癌が存在すれば出血することが動物実験で証明されてきている<sup>18)19)</sup>。臨床での出血症状の発現には血小板減少以外にも多岐にわたる要因が絡んでおり、出血リスクからみた患者の層別化を行って、そのリスク別にトリガー輸血の適応基準を決めることが重要ではないかと思われる。

#### 4. 予防的輸血は本当に必要か

血小板数と出血症状が必ずしも相関しないのなら、すべての患者に対して一律に血小板数を指標に予防的輸血を行う必要はないように思われる。最近、予防的輸血の必要性に関する前向き試験が行われた<sup>20)</sup>。38.5°C以上の発熱、敗血症、アスペルギルス感染症、凝固異常、重篤な出血既往歴のいずれも存在しない自己末梢血幹細胞移植患者140名において予防的輸血を行わないでWHOグレード2以上の出血症状を呈したときのみ治療的輸血を行ったところ、重篤な出血に至った症例は皆無であった。したがって、発熱などのない安定した患者では治療的輸血で対応できることが示唆された。この結果はイタリアの新ガイドラインにそのまま採用されている<sup>9)</sup>。現在、予防的輸血対治療的輸血での大規模なRCTがドイツと英国・オーストラリアで進行中である<sup>121)</sup>。この2つのRCTが出血ローリスク患者に対する予防的輸血の必要性についての回答を出すであろう。

#### 5. WHO出血評価基準は適切か

血小板輸血に関するこれまでの臨床試験は輸血後の出血症状をWHO基準で評価してきた。この基準は出血症状を4つのグレードに分けていて、グレード1は

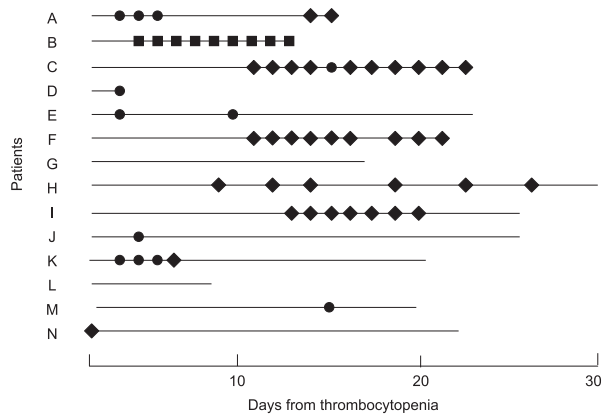


図4 急性白血病患者における出血症状の臨床経過例<sup>23)</sup>  
患者ごと (A ~ N) の血小板減少期間と出血症状の出現時期および重篤度を示している。下線は血小板減少期間を示す。出血の程度はWHOグレードで示す (◆グレード2, ●グレード3, ■グレード4)。

点状出血, グレード2は少量の血液喪失, グレード3は大量の血液喪失, グレード4は身体能力を低下させる (debilitating) 出血としている<sup>22)</sup>。この漠然とした表現の基準を基に各臨床試験で具体的な基準を設定しているのが現状である。例えば, 比較的好くみられる持続性鼻出血や広汎な皮下出血をグレード1にするか2にするかはスタディによって異なる。多くのスタディはグレード2以上を臨床的に意義のある出血としてエンドポイントに設定しているため, これらの出血をグレード1にするか2にするかの差はスタディの結果に大きな影響を与える。また, グレード2には下血や血尿を当てているがこのグレードは「輸血を必要としない出血」とされている。一方, グレード3は「輸血を必要とする出血」とされていることが多い。下血に対して輸血を必要とするか否かは各医師の裁量によって異なるため客観性に乏しいにもかかわらず, グレード3以上は重篤な出血として別個に扱われて重要視されている。そもそもWHO基準は今から30年前に癌患者の有害事象を評価する目的で設定された大雑把な分類であり, 現代の医療における出血症状の評価としての妥当性を検討したスタディは未だ行われていない。

出血の評価はたやすいことではない<sup>23)</sup>。その理由は血小板減少患者ごとの臨床経過をみればわかる (図4)。1回だけの出血エピソードの患者もいれば, 何日も出血が持続する患者もいるし, 異なる部位の出血を繰り返す患者もいる。また, 出血ごとの重篤度も異なるし, 局所の単発出血のことも全身性出血のこともあるだろう。これまでのRCTはWHOグレード2以上の出血をエンドポイントとして評価してきたが, この方法によればグレード2の出血が一回だけでおさまった患者とグレード3の出血が継続している患者は同等に評価さ

れてしまう。出血日数を考慮しても, 下血と咯血が3日間持続して4日目に脳出血をきたした患者と視力障害を伴う網膜出血があって血小板輸血で4日目には視力が回復してきた患者はともにグレード3以上の出血4日間となるが, 両者を同等に評価することはできない。出血の評価には, 出血をきたした患者の割合だけでなく, 出血の頻度, 日数, 重篤度, 部位, 転帰等も考慮する必要がある<sup>23)</sup>。さらに, 血小板減少期間も重要な要素であり, 一度も出血がなかった患者においても血小板減少期間が2日しかなかった人と14日間持続した人では血小板輸血による出血予防効果の評価は異なるであろう。

出血症状を的確に評価できるスケールはまだ存在しないが, 一つのスケールですべての疾患の出血を評価するのは無理である。血小板輸血の最大の利用者である造血器腫瘍患者に特化したスケールをまず作成し, 血小板輸血でどのような出血が防止可能なかを規定しなければならない。また, 出血評価は担当の医師・看護師によって行われてきたが, 本来は教育を受けた第3者が盲目化された状況下で行うべきである<sup>21)23)</sup>。そのようなトリガー輸血の臨床試験はまだ報告されていない。

## 6. 血小板輸血の評価は止血効果のみでよいのか

血小板は止血反応だけでなく炎症・免疫反応にも深く関わっていることが明らかになってきている<sup>24)25)</sup>。好中球は細菌貪食作用の他に, 自らの核を細胞外に放出し, DNAを主成分とするねばねばした網状放出物質 (Neutrophil extracellular traps; NETs) で細菌を捕らえて殺すという極めてユニークな作用を有している<sup>26)</sup>。NETsは好中球の死後も殺菌作用を発揮できるので自然免疫において重要な役割を担っている。血小板は好中球との相互作用によってNETs形成時間を飛躍的に短縮させて血管内でのNETs形成も可能にし, 細菌が血流を介して全身に播種することを防止していることが分かってきた<sup>27)</sup>。したがって, 敗血症に血小板減少症を併発している患者への血小板輸血はNETs形成を促進して生体防御能を高めることに作用する可能性がある。興味深いことに, Rebullaら<sup>3)</sup>のRCTで2万群は1万群に比べて感染症死が少なかった (7人対12人)。また, Nevoら<sup>28)</sup>は血小板数1万未満が4日以上持続した群は3日以内の群に比べて出血患者を除いても死亡率が高く, 既知の予後因子を考慮した多変量解析をしても同じ結論であり, 感染症死が最も多かったことを報告した。しかしながら, 血小板数を増加させると予後良好になるとは限らない。例えば, 血管内NETsは感染防御効果の反面, 血流障害をきたして臓器障害を惹起することが観察されているので<sup>27)</sup>, 血小板輸血が病態によって

は有害に作用する可能性がある。今後の臨床試験では血小板輸血後の感染症罹患率や死亡率も評価していく必要があり、また、敗血症での血小板輸血の功罪を明らかにすることは重要と思われる。

## おわりに

これまでのエビデンスを検証するとトリガー輸血がはたして血小板輸血の gold standard になるのかどうかはまだわからないように思われる。感染や炎症などの出血リスクで患者を層別化し、適切なスケールを用いての出血評価に加えて血小板輸血の感染防御効果をも検証できる質の高い RCT の実施が不可欠である。その結果を踏まえて実臨床に即した血小板輸血の基準を設定していかなければならない。例えば、低リスク患者には治療的輸血のみで対応、中等度リスクにはトリガー輸血、高リスクには血小板数にこだわらない輸血などの実践的な方針を示していく必要がある。トリガー輸血のコンプライアンスは欧米でも 30~40% にとどまり<sup>29)30)</sup>、本邦では血小板製剤の予約制が大きな障壁となっているのは周知のことである。エビデンスを臨床で活かしてこそ患者に福音がもたらされる。

## 文 献

- 1) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF: Platelet transfusions for patients with hematological malignancies: who needs them? *Br J Haematol*, 154: 425—440, 2011.
- 2) Buhrkuhl DC: An update on platelet transfusion in hematologic supportive care. *Transfusion*, 50: 2266—2276, 2010.
- 3) Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 337: 1870—1875, 1997.
- 4) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000 versus 20,000/ $\mu$ l. *J Clin Oncol*, 15: 1143—1149, 1997.
- 5) 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/ $\mu$ l versus 20,000/ $\mu$ l trigger. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8: 569—576, 2002.
- 6) 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.
- 7) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al: Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, 19: 1519—1538, 2001.
- 8) British Committee for Standards in Hematology: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*, 122: 10—23, 2003.
- 9) Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transf*, 7: 132—150, 2009.
- 10) Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Eng J Med*, 362: 600—613, 2010.
- 11) Slichter SJ, Harker LA: Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Hematol*, 7: 523—539, 1978.
- 12) Sagmeister M, Oec L, Gmur J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*, 93: 3124—3126, 1999.
- 13) Hanson SR, Slichter SJ: Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: Evidence for a fixed platelet requirement. *Blood*, 66: 1105—1109, 1985.
- 14) Segal HC, Briggs C, Kunka S, et al: Accuracy of platelet counting hematology analysers in severe thrombocytopenia and potential impact on platelet transfusion. *Br J Haematol*, 128: 520—525, 2005.
- 15) Bernstein SH, Nademanee A, Vose JM, et al: A multiple study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 91: 3509—3517, 1998.
- 16) 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 transfusion. *Transf Med Rev*, 16: 34—45, 2002.
- 17) Webert KE, Cook RJ, Sigouin CS, et al: The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91: 1530—1537, 2006.
- 18) George T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al: Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood*, 111: 4958—4964, 2008.
- 19) Ho-Tin-Noe B, George T, Cifuni SM, et al: Platelet granule secretion continuously prevents intratumor hemorrhage. *Cancer Res*, 68: 6851—6858, 2008.

- 20) Wandt H, Schaefer-Eckart K, Frank M, et al: A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 37: 387—392, 2006.
- 21) Stanworth SJ, Dyer C, Choo L, et al: Do all patients with hematologic malignancies and severe thrombocytopenia need prophylactic platelet transfusions?: Background, rationale, and design of a clinical trial (Trial of platelet prophylaxis) to assess the effectiveness of prophylactic platelet transfusions. *Transf Med Rev*, 24: 163—171, 2010.
- 22) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, 47: 207—214, 1981.
- 23) Heddle NM, Cook RJ, Webert KE, et al: Methodological issues in the use of bleeding as an outcome in transfusion medicine studies. *Transfusion*, 43: 742—752, 2003.
- 24) Leslie M: Beyond clotting: the power of platelets. *Science*, 328: 562—564, 2010.
- 25) Semple JW, Italiano JE, Freedman J: Platelets and immune continuum. *Nat Rev Immunol*, 11: 264—274, 2011.
- 26) Papayannopoulos V, Zychlinsky A: NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol*, 30: 513—521, 2009.
- 27) Clark SR, Ma AC, Tavener SA, et al: Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med*, 13: 463—469, 2007.
- 28) Nevo S, Fuller AK, Zahurak ML, et al: Profound thrombocytopenia and survival of hematopoietic stem cell transplant patients without clinically significant bleeding, using prophylactic platelet transfusion triggers of  $10 \times 10^9$  or  $20 \times 10^9$  per L. *Transfusion*, 47: 1700—1709, 2007.
- 29) Grecno E, McCullough J, Weisdorf D: Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion*, 47: 201—205, 2007.
- 30) Qureshi H, Lowe D, Dobson P, et al: National comparative audit of the use of platelet transfusions in the UK. *Transf Clin Biol*, 14: 509—513, 2007.

## EVALUATION OF PLATELET TRANSFUSION TRIGGERS

*Takaaki Hato*

Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Ehime University Hospital

**Keywords:**

platelet transfusion, threshold, hemorrhage, clinical trials, infection

---

©2011 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>