

造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値の検討

岡 智子¹⁾ 原池 純代²⁾ 川野 友彰²⁾ 山本 三鈴²⁾ 松岡 徳登²⁾
 東 由季奈³⁾ 北林 彩³⁾ 白井 奈緒³⁾ 松本 文実³⁾ 谷口亜希子³⁾
 直川 匡晴¹⁾

造血幹細胞移植(SCT)に伴う血小板減少に対し、血小板の予防的輸血が行われる。当院で2008年から2015年の間に自家および同種造血幹細胞移植を施行した患者を対象とし、移植後の血小板輸血トリガー値(PT)を後方視的に検討した。同種移植を施行したAML, MDS, CML, ALLの患者を対象にPTを2万/ μ lとした患者をA1群, 1~1.5万/ μ lとした患者をA2群とし、移植日から100日目までの期間を観察した。また、同様に、自家移植を施行したML, MMの患者を対象に、B1群, B2群とし、移植日から30日目までの期間を観察した。A1群とA2群, B1群とB2群で、患者背景や出血頻度に差を認めず、血小板輸血の平均輸血単位数は、A2群およびB2群で有意に低かった。また血小板輸血に関連する因子として、同種移植では移植時の疾患状態、発熱、grade 2~4の急性GVHDが、自家移植では、移植時の疾患状態、発熱、生着までの日数が抽出された。

SCT患者を血小板輸血に関連する因子により低、中等度、高リスク患者に層別化し、リスクに応じた予防的、および治療的血小板輸血を行うことで適正な輸血が可能になると考えられる。

キーワード：血小板輸血、血小板トリガー値、造血器幹細胞移植

はじめに

造血器悪性腫瘍に対する化学療法や造血幹細胞移植に伴う血小板減少に対する血小板輸血の大部分は予防的輸血である。複数の無作為対象試験(RCT)で血小板輸血のトリガー値を2万/ μ lから1万/ μ lに下げても出血の頻度に差がないことが報告されており¹⁾²⁾、本邦では日本輸血細胞治療学会より2016年に発布された「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」において、がん・造血器悪性腫瘍(急性前骨髄球性白血病を除く)の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値は1万/ μ lとすることが推奨されている。以前、著者らは、急性白血病の寛解導入療法では、血小板輸血トリガー値2万/ μ lから1~2万/ μ lとしても、出血のリスクは高まることなく、血小板輸血を減少させることを報告した³⁾。造血幹細胞移植患者を対象とした血小板輸血トリガー値の検討は主に海外での報告であり、本邦でのまとまった報告はない。今回、我々は自家・同種造血幹細胞移植後の血小板輸血トリガー値を後方視的に検討し、過去の報告との比較検討を含め報告する。

対象および方法

1. 対象と観察期間

2008年から2015年の間に当院血液内科で自家・同種造血幹細胞移植を施行した患者を対象とした。造血器幹細胞移植の患者の血小板輸血は、2005年9月に通知された「血小板製剤の使用指針の一部改訂」では、出血予防のため血小板トリガー値を1~2万/ μ lとすることが推奨されている。当院では、指針に準じて移植後患者の血小板トリガー値を1~2万/ μ lとし、さらに担当医の方針により血小板トリガー値を1~1.5万/ μ l、または2万/ μ lとして血小板輸血を行っている。同種造血幹細胞移植を施行した急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性リンパ球性白血病(ALL)の患者のうち、血小板トリガー値を2万/ μ lとした患者はA1群に、1~1.5万/ μ lとした患者をA2群とし、移植日から100日目までの期間を観察期間とした。また、自家造血幹細胞移植を施行した悪性リンパ腫(ML)、多発性骨髄腫(MM)の患者のうち、血小板トリガー値を2万/ μ lとした患者

1) 日本赤十字社和歌山医療センター血液内科部

2) 日本赤十字社和歌山医療センター検査部

3) 日本赤十字社和歌山医療センター看護部

〔受付日：2017年1月20日、受理日：2017年2月26日〕

Table 1 Characteristics of patients who received allogenic stem cell transplantation

	A1	A2	<i>p</i> value
Patient (No)	16	19	
Gender (Male/Female, No)	11/5	13/6	0.873
Age (Year)	40.2 (23 - 61)	46.5 (26 - 62)	0.206
Type of primary disease (No)			0.126
AML	6	15	
MDS	2	1	
CML	2	1	
ALL	6	2	
Disease status before allo SCT (CR/NR, No)	8/8	14/5	0.244
Source of stem cells (BM/PB/CB, No)	13/1/2	15/3/1	0.574
Conditioning regimen (myeloablative/reduced intensity, No)	13/3	13/6	0.146
Day >500/ μ l of neutrophils (Day)	17.5 (12 - 28)	17.3 (13 - 27)	0.933
Fever (>38°C) (No)	12	15	0.781
Infection episode (No)	2	4	0.503
NCC ($\times 10^8$ cells/kg)	2.6 (1.8 - 3.2)	2.8 (1.8 - 3.4)	0.633
VOD/TMA (No)	0	5	0.026
Acute GVHD (Grade 0-1/2/3-4, No)	2/11/3	10/9/0	0.039
WHO bleeding severity (No)			0.599
Grade 0/1	2/5	1/11	
Grade 2	7	6	
Grade 3/4	2/0	1/0	
Plt trigger value ($\times 10^4/\mu$ l)	2.1 (2.1 - 2.5)	1.21 (0.6 - 1.5)	0.001
Plt concentrate per patient (Unit)	130.0 (40 - 180)	90.0 (20 - 150)	0.029
Hb trigger value (g/dl)	6.4 (6.1 - 6.9)	6.5 (5.9 - 6.7)	0.273
RBC concentrate per patient (Unit)	12.9 (4 - 20)	11.4 (0 - 14)	0.212

AML, acute myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; CML, chronic myeloid leukemia;

ALL, acute lymphoid leukemia; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CB, cord blood; NCC, nuclear cell count; VOD, veno-occlusive disease; TMA, thrombotic microangiopathy; GVHD, graft versus host disease; SCT, stem cell transplantation; CR, complete response; NR, no response; Plt, platelet; RBC red blood cell; Hb, hemoglobin; No, number (mean) myeloablative conditioning regimen: total body irradiation (TBI) (12Gy)/busulphan and cyclophosphamide; reduced intensity conditioning regimen: fludarabine, melphalan, and TBI (2Gy); mean.

はB1群に、1~1.5万/ μ lとした患者をB2群とし、移植日から30日目までの期間を観察期間とした。白血球が1,000/ μ lに達しない例（早期死亡と生着不全）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。調査項目は、年齢、性別、移植時の疾患状態、移植前処置強度、移植細胞数（自家造血幹細胞移植ではCD34陽性細胞数、同種造血幹細胞移植では有核細胞数）、生着までに要した日数（レシピエントの好中球数が3日間連続して500/ μ l以上となった最初の日を生着日とした）、輸血当日および前日の血小板数およびヘモグロビン値、輸血した血小板濃厚液および赤血球濃厚液の単位数、血小板輸血当日の出血症状である。さらに、血小板輸血に影響を及ぼす発熱（38°C以上）、感染症、急性の移植片対宿主病（GVHD）、肝静脈閉塞症（VOD）および血栓性微小血管症（TMA）について検討した。感染症は、画像検査、各種培養検査で感染症が確認された場合や臨床的に感染症と判断された場合を感染症と定義した。急性GVHDは、日本造血細胞移植学会のガイドラインで示されている重症

度分類⁴⁾に基づき評価した。出血の評価基準としてWHOの基準⁵⁾を用い、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検定を用い単変量解析を行った。また血小板輸血に影響を与える因子におけるCox比例ハザードモデルによる多変量解析（ロジスティック解析）を行った。p<0.05を有意であると判定した。

本研究は日本赤十字社和歌山医療センター倫理委員会の承認を得て行った（受付番号454）。

結 果

1. 患者背景

今回の症例の中で同種移植後に生着不全を来した1例は除いた。同種移植（Table 1）では、A1群とA2

Table 2 Characteristics of patients who received autologous stem cell transplantation

	B1	B2	<i>p value</i>
Patient (No)	30	15	
Gender (Male/Female, No)	17/13	6/9	0.157
Age (Year)	55.2 (35 - 69)	5.6 (37 - 68)	0.178
Type of primary disease (No)			0.283
ML	13	11	
MM	17	4	
Disease status before allo SCT (1st CR/PR/2nd or 3rd CR/PR, No)	25/5	10/5	0.189
Conditioning regimen (high/intermediate/ low, No)	1/20/9	1/10/4	0.452
Day >500/ μ l of neutrophils (Day)	12.6 (9 - 13)	11 (8 - 13)	0.04
Fever (>38°C) (No)	21	13	0.182
Infection	4	3	0.561
CD34 ($\times 10^6$ /kg)	3.94 (1.6 - 4.5)	4.12 (1.8 - 5.3)	0.103
WHO bleeding severity (No)			0.313
Grade 0/1	8/11	1/9	
Grade 2	11	5	
Grade 3/4	0/0	0/0	
Plt trigger value ($\times 10^4$ / μ l)	2.0 (2 - 2.7)	0.97 (0.8 - 1.0)	<i>p</i> <0.001
Plt concentrate per patient (Unit)	32.2 (10 - 50)	20 (10 - 30)	0.017
Hb trigger value (g/dl)	6.83 (6.1 - 7.0)	6.8 (6 - 6.7)	0.456
RBC concentrate per patient (Unit)	2.4 (0 - 4)	2 (0 - 4)	0.313

ML, malignant lymphoma; MM, multiple myeloma; SCT, stem cell transplantation; CR, complete response; PR, partial response; Plt, platelet; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; No, number.

high conditioning regimen: busulphan; intermediate conditioning regimen: melphalan 200mg/m², MEAM (ranimustine, etoposide, cytarabine, and melphalan); low conditioning regimen: melphalan 100mg/m²; mean

Table 3 Platelet utilization of patients who received allogenic stem cell transplantation (Multivariate analysis)

parameter	HR	95% CI	<i>p value</i>
Age (<55 vs. ≥ 55)	1.871	0.761 - 4.597	0.171
Disease status before allo SCT (CR vs. NR)	4.393	1.13 - 17.00	0.032
Conditioning regimen (myeloablative vs. reduced intensity)	3.33	0.963 - 11.56	0.057
Source of stem cells (BM and PB vs. CB)	1.369	0.812 - 2.306	0.237
NCC (<2 $\times 10^8$ /kg vs. $\geq 2 \times 10^8$ /kg)	2.285	0.778 - 6.712	0.132
GVHD (Grade 0-1 vs. 2-4)	0.261	0.076 - 0.894	0.032
Fever (<38°C vs. $\geq 38^\circ\text{C}$)	2.41	0.79 - 7.391	0.02
Plt trigger value (2 $\times 10^4$ / μ l vs. 1.5 $\times 10^4$ / μ l)	4.681	1.198 - 18.28	0.026

SCT, stem cell transplantation; CR, complete response; NR, no response; BM, bone marrow; PB, peripheral blood; CB, cord blood; NCC, nuclear cell count; GVHD, graft versus host disease; Plt, platelet; mean myeloablative conditioning regimen: total body irradiation (TBI) (12Gy)/busulphan and cyclophosphamide; reduced intensity conditioning regimen: fludarabine, melphalan, and TBI (2Gy); mean.

群の両群で、年齢、性別、疾患種類、移植時の疾患状態、移植前処置強度、移植細胞数、生着までに要した期間に差を認めなかった。血小板輸血に影響を及ぼす因子の検討で、両群で発熱や感染症の頻度、VOD/TMAの患者数に差を認めなかったが、grade 2~4の急性GVHD症例がA2に比しA1で多くみられた(*p*=0.039)。

自家移植 (Table 2) では、B1群とB2群の両群で、年齢、性別、疾患種類、移植時の疾患状態、移植前処置強度、移植細胞数に差を認めなかった。生着までに要した期間はB1群12.6日、B2群11日とB1群で有意に長かった(*p*=0.04)。血小板輸血に影響を及ぼす因子の検討では、両群で発熱や感染症の頻度に差を認めなかった。

2. 血小板輸血に影響を及ぼす因子

血小板輸血に影響を及ぼす因子を多変量解析で検討したところ、同種移植 (Table 3) では、移植時の疾患状態 (*p*=0.032)、38°C以上の発熱 (*p*=0.020)、grade 2~4の急性GVHD (*p*=0.032)、血小板輸血トリガー値 (*p*=0.026) に統計学的優位差を認めた。また自家移植 (Table 4) では、移植時の疾患状態 (*p*=0.007)、38°C以上の発熱 (*p*<0.01)、生着までの日数 (*p*=0.022)、血小板輸血トリガー値 (*p*<0.001) に統計学的優位差を認めた。

3. 出血の程度と血小板輸血トリガー値

同種移植では、WHO分類による出血の頻度は、A1群では、grade 2が7例、grade 3が2例、A2群でgrade

Table 4 Platelet utilization of patients who received autologous stem cell transplantation (Multivariate analysis)

	HR	95% CI	p value
Age (<55 vs. ≥55)	0.412	0.075 - 2.252	0.306
Disease status before allo SCT (1st CR/PR vs. 2nd or 3rd CR/PR)	0.095	0.016 - 0.534	0.007
Conditioning regimen (high and intermediate vs. low)	0.409	0.161 - 1.037	0.059
Day >500/ μ l of neutrophils (<11 days vs. ≥11 days)	0.114	0.017 - 0.739	0.022
CD34 (< 2×10^6 /kg vs. $\geq 2 \times 10^6$ /kg)	0.5	0.143 - 1.302	0.136
Fever (<38°C vs. ≥38°C)	0.05	0.011 - 0.263	$p < 0.01$
Plt trigger value (2×10^4 / μ l vs. 1.5×10^4 / μ l)	0.047	0.01 - 0.21	$p < 0.001$

SCT, stem cell transplantation; CR, complete response; PR, partial response; NCC, nuclear cell count; Plt, platelet; mean high conditioning regimen: busulphan; intermediate conditioning regimen: melphalan 200mg/m², MEAM (ranimustine, etoposide, cytarabine, and melphalan); low conditioning regimen: melphalan 100mg/m²; mean

Table 5 Indications for prophylactic and therapeutic platelet transfusions

	Transplantations (No)	Platelet transfusions (unit)
Prophylactic	40	470
Fever (>38°C)	32	340
Sepsis	1	50
Pneumonia	2	30
Mucositis	5	50
Therapeutic	5	170
Petechial, mucosal, microscopic	4	110
Melena or hematemesis	1	60
Retinal bleeding	0	0
Cerebral bleeding	0	0

2が6例, grade 3が1例であり, 両群に差は認めなかった. 血小板輸血トリガー値は, A1群で2.1万/ μ l, A2群で1.2万/ μ lとA2群で有意に低く($p=0.01$), 血小板輸血の患者当たりの平均輸血単位数は, A1群で130単位, A2群で90単位とA2群で有意に血小板輸血単位数が低かった($p=0.029$). A1群では, HLA適合血小板を要する症例が4例含まれており, 通常より早めの予約を要したため, トリガー値が高くなる原因の一つと考えられた.

自家移植では, WHO分類による出血の頻度は, B1群では, grade 0 また 1 が 19 例, grade 2 が 11 例, B2群で grade 0 また 1 が 10 例, grade 2 が 5 例であり, 両群ともに grade 3 以上の出血はなく, 差は認めなかった. 血小板輸血トリガー値は, B1群で2.0万/ μ l, B2群で0.9万/ μ lとB2群で有意に低かった($p < 0.001$). 血小板輸血の患者当たりの平均輸血単位数は, B1群で32単位, B2群で20単位とB2群で有意に血小板輸血単位数が低かった($p=0.017$).

4. 赤血球輸血のトリガー値

同種移植 (Table 1) では, 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6.4g/dl, A2群で6.5

g/dl と両群で差を認めず, 赤血球輸血の患者当たりの平均単位数は A1 群で 12.9 単位, A2 群で 11.4 単位と両群で差を認めなかった.

自家移植 (Table 2) では, 赤血球輸血のトリガーとしてのヘモグロビン値は, B1 群で 6.8g/dl, B2 群で 6.8 g/dl と両群で差を認めず, 赤血球輸血の患者当たりの平均単位数も B1 群で 2.4 単位, B2 群で 2 単位と両群で差を認めなかった.

5. 自家移植における予防的血小板輸血と治療的血小板輸血の検討 (Table 5)

自家移植では, 予防的血小板輸血で 470 単位, 治療的血小板輸血で 170 単位使用し, 予防的血小板輸血が全体の 7 割を占めていた. また, 予防的血小板輸血群, 治療的血小板輸血群の両群において grade 3 以上の重篤な出血は認めなかった.

考 察

急性白血病に対する化学療法や造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値 1 万/ μ l と 2 万/ μ l を比較した臨床試験では, トリガー値を 2 万から 1 万に下げても出血の頻度に差がないことが示されている¹⁾²⁾. Rebullar による前方向 RCT が最も大規模な研究であり, 急性白血病患者を対象として 1 万/ μ l 群と 2 万/ μ l 群で出血の頻度に差はないことを明らかにしている⁶⁾. また造血幹細胞移植における予防的血小板輸血において, 血小板輸血トリガー値 1 万/ μ l 対 2~3 万/ μ l を検討した 4 つの報告がある^{7)~10)}. Diedrich らは同種移植患者を対象に血小板トリガー値 1 万/ μ l と 3 万/ μ l を比較したところ, 出血の頻度や重大出血の頻度に差は認めず, 前者で血小板輸血総数が有意に減少したことを報告している⁷⁾. Zumberg らの自家および同種移植患者を対象とした RCT でも同じ結論を示しており⁸⁾, 他の 2 つの RCT も同様の結果であった⁹⁾¹⁰⁾. これらの結果より, 血小板トリガー値を 1 万/ μ l とすることが推奨されているが, 近年 Estcourt らは, 化学療法や造血幹細胞移植後の予防的血小板輸血の血小板トリガー値について Rebullar⁶⁾,

Diedrich⁷⁾, Hechman¹¹⁾らの発表したデータを再解析し、血小板トリガー値1万/ μ lの群が2~3万/ μ lの群に比し出血の頻度が増加せず、また血小板輸血総単位数が減少するという根拠は乏しく、出血のリスク因子がない状態で血小板トリガー値1万/ μ lとして予防的血小板輸血を行うことが妥当であることを明らかにしている¹²⁾。いずれも海外の報告で、本邦でのまとまったものではなく、今回我々は、当院での自家移植および同種移植における血小板輸血トリガー値を後方視的に検討した。同種移植では、両群に出血の程度に差は認めず、血小板輸血の平均輸血単位数がA1群に比しA2群で有意に減少していた。また自家移植では、B1, B2両群ともにgrade 3以上の出血はなく、出血の程度に差は認めず、血小板輸血単位数は、B1群に比しB2群で有意に血小板輸血単位数の減少を認めた。過去の報告と同様にトリガー値を2万から1~1.5万に引き下げても出血の程度に差はなく、血小板輸血単位数を減らすことが可能であることが示唆された。

しかし造血器腫瘍において血小板トリガー値を1万/ μ lとすることについては慎重にならなくてはならない。過去のいずれのRCTにおいても、発熱、新たな臨床的出血がみられた場合や侵襲的処置前などでは1万/ μ lの群でも、それ以上の値でPC輸血が行われていることに注意すべきである。出血症状は、血小板数0.5万/ μ l以下で明らかに増加し、消化管出血が急激に多くなることが明らかにされている¹³⁾。HeddeらはRebullaらのデータを再解析し、血小板数2~2.9万/ μ lの患者に比し、血小板数1.4万/ μ l以下の患者は出血のリスクが有意に高くなることを明らかにした¹⁴⁾。また、3つのRCTのメタ解析では、血小板輸血トリガー値2万/ μ lの群で出血症状が少ない傾向があった¹⁾。また、血小板輸血不応状態を除く患者では、平均して740 μ l/hrの血小板が消費されることが報告されている¹⁵⁾。当院においては、血小板トリガー値測定から血小板輸血を施行するまでに要した時間は平均4.5時間であり、今回の検討では、輸血直前の血小板数は測定していないが、朝の血小板数1万/ μ lの場合は、夕方には0.5万/ μ l以下になることが予測され出血のリスクが高くなると考えられた。このため実際に輸血を行うまでの時間差も考慮したうえで血小板トリガー値を検討する必要がある。

一方、血小板数以外に、出血リスクを高める因子として、尿毒症、低アルブミン血症(肝合成能の低下)、5日間以内の出血の既往、腎機能障害、最近の骨髄移植などの患者固有因子が出血を誘発する因子として報告されている¹⁶⁾。通常の組織に比し、炎症や癌などが存在する組織では出血しやすいことが証明されており¹⁷⁾、TOPPS試験では、移植患者においてgrade 2以上の出血頻度と3日間以上の血小板数<1万/ μ lの持続、およ

び38℃以上の発熱に相関を認めたと報告している¹⁸⁾。同種移植では、骨髄移植後100日以内に出血のリスクが高まるということが明らかにされており¹⁶⁾、Diedrichらは、血小板トリガー値と出血の頻度や重大出血の頻度に相関関係は乏しく、むしろ血小板輸血に影響を及ぼす因子として、生着日数、急性GVHD、発熱、敗血症、アムホテリシンB使用などが挙げている⁷⁾。今回の我々の結果でも、自家移植では、移植時の疾患状態、38℃以上の発熱、生着までの日数が、同種移植では移植時の疾患状態、38℃以上の発熱、grade 2~4の急性GVHDが、血小板輸血に影響を及ぼす因子として抽出された。

近年、予防的血小板輸血と出血が顕在化してからの治療的血小板輸血について、自家移植症例で比較検討したRCTが2つ報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。Wandtらの396人のAMLおよび自家移植患者を対象とした予防的血小板輸血と治療的血小板輸血に関する前向き試験では、grade 2以上の出血が予防的血小板輸血に比し治療的血小板輸血で多く、AMLの症例ではgrade 4の出血が治療的血小板輸血で有意に多かった。しかし自家移植ではgrade 3以上の出血は予防的血小板輸血と治療的血小板輸血の両群で差はなく、治療的血小板輸血の群で有意に血小板輸血単位数が減少したと報告している¹⁹⁾。また、化学療法、自家移植、および同種移植を施行した患者を対象としたTOPPS試験では、自家移植症例では、予防的血小板輸血群と治療的血小板輸血群ではgrade 2以上の出血頻度に差はなく、治療的血小板輸血の群で有意に血小板輸血単位数が減少したと報告している¹⁸⁾。両報告によると、造血器腫瘍の輸血において予防的血小板輸血は標準的治療であるが、自家移植における治療的血小板輸血については検討の余地があると結論づけている。今回の自家移植後の血小板輸血の検討(Table 5)では、治療的血小板輸血は全体の3割であり、予防的血小板輸血が全体の7割を占めていた。治療的輸血を施行した症例は、いずれもgrade 1~2の赤血球輸血を要さない出血であり、grade 3以上の重篤な出血は見られなかった。一方、血小板トリガー値以外に、移植患者においては血小板輸血単位数に影響を及ぼす因子があるため、予防的輸血と治療的輸血の適応を見定める必要がある。

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、血液製剤は血液センターから1日3便の搬入が行われている。このため大部分が血小板輸血当日朝の血小板数値で血小板濃厚液が依頼され、当日血小板輸血が実施されている。さらに予め予約していても朝の血小板数値が血小板トリガー値を上回る場合は、朝10時までに血液センターに中止連絡をすることで過剰投与を避けることが可能である。このため、症状により輸血の回数に差は認められたものの、トリガー値を遵守

して輸血を行うことができた。また、HLA 適合血小板製剤などの特殊血の発注の場合には予約が必要であり、今回の検討においても A1 群では HLA 適合血小板を要する症例を含んでいたが、A2 群や B2 群では特殊血を要する症例は含んでおらず、1~1.5 万というトリガー値を遵守して輸血を行えた要因の一つと考えられる。しかし、トリガー値での輸血は海外でも 30~40% の遵守率であり²⁰⁾、また本邦での血小板濃厚液の発注は大部分が予約制で、地域により血小板濃厚液の供給状況は異なるため、血小板トリガー値を検討する際には、地域ごとの血小板濃厚液の供給状況を考慮していく必要がある。

当院の血液内科では、1 人の患者に対し 1 人の担当医が、初診時から入院中および外来に至るまでを 1 人で担当するシステムとなっている。入院期間中も担当医が病状に応じて、各々の患者の血小板トリガー値を設定し血小板輸血を行っており、当然ながら血小板輸血総単位数に差が生じるが、出血の頻度に差はない。当院では血小板濃厚液を年間約 2 万単位使用し、血液内科の使用量は約 1~1.5 万単位と半分以上を占めており、造血器腫瘍患者の血小板濃厚液の適正使用が重要である。このため移植患者における臨床に基づいた血小板輸血基準の見直しが必要であると考えられた。今回の結果に基づいて、低リスク患者（発熱などのない安定した状態の自家移植患者）では治療的血小板輸血で対応、中等度リスク患者（自家移植の患者で移植時の疾患が 1stCR/PR 以外の症例、発熱を認める症例、生着までの期間が長い症例、同種移植患者で CR での移植症例、発熱や grade 2 以上の急性 GVHD を合併しない症例）では、血小板トリガー値 1 万/ μ l とした予防的血小板輸血、高リスク患者（低リスク、中等度リスク以外の症例）では、原則はトリガー値 1~1.5 万/ μ l の範囲で予防的血小板輸血を行い、症状を重視して輸血を行う、などリスク別に基準を定めることで出血の頻度を増やすことなく血小板輸血数を減らすことが可能である。

結 語

今回の検討では、血小板輸血単位数に影響を及ぼす因子により低リスク、中等度リスク、高リスク患者に層別化し、それぞれのリスクに応じた血小板トリガー値による予防的血小板輸血、および治療的血小板輸血を行うことで血小板輸血の適正使用につながると考えられた。今後、本邦において実臨床における血小板輸血の前方向の検討が望まれる。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF: Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them? *Br J Haematol*, 154: 425—440, 2011.
- 2) Buhrkuhl DC: An update on platelet transfusion in hematoooncology supportive care. *Transfusion*, 50: 2266—2276, 2010.
- 3) 岡 智子, 松山智洋, 森 政樹, 他: 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. *日本輸血学会雑誌*, 55: 589—595, 2009.
- 4) 日本造血細胞移植学会: 造血細胞移植ガイドライン GVHD, 名古屋大学消費生活協同組合, 愛知, 2008.
- 5) Webert K, Cook RJ, Sigouin CS, et al: The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 91: 1530—1537, 2006.
- 6) Rebulli 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.
- 7) Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al: prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*, 45: 1064—1072, 2005.
- 8) 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/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant*, 8: 569—576, 2002.
- 9) Nevo S, Fuller AK, Hartley E, et al: Acute bleeding complications in patients after hematopoietic stem cell transplantation with prophylactic platelet transfusion triggers of 10×10^9 and 20×10^9 per L. *Transfusion*, 47: 801—812, 2007.
- 10) Greeno E, McCullough J, Weisdorf D: Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion*, 47: 201—205, 2007.
- 11) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol*, 15: 1143—1149, 1997.

- 12) Estcourt LJ, Stanworth SJ, Doree C, et al: Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD010983, 2015.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Kao KI, del Rosario ML: Determination of the rate of reduction in platelet counts in recipients of hematopoietic stem and progenitor cell transplant: clinical implications for platelet transfusion therapy. *Transfusion*, 37: 1163—1168, 1997.
- 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 transfusions. *Transfus Med Rev*, 16: 34—45, 2002.
- 17) Goerge T, Ho-Tin-Noe B, Carbo C, et al: Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood*, 111: 4958—4964, 2008.
- 18) Stanworth SJ, Hudson CL, Estcourt LJ, et al: Risk of bleeding and use of platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: recurrent event analysis. *Haematologica*, 100: 740—747, 2015.
- 19) Wandt H, Schaefer-Eckart K, Wendelin K, et al: Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*, 380: 1309—1316, 2012.
- 20) Grecno E, McCullough J, Weisdorf D: Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion*, 47: 201—205, 2007.

EVALUATION OF PLATELET TRANSFUSION TRIGGERS IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT PATIENTS

*Satoko Oka*¹, *Sumiyo Haraike*², *Tomoaki Kawano*², *Misuzu Yamamoto*², *Naruto Matsuoka*²,
*Yukina Azuma*³, *Aya Kitabayashi*³, *Nao Shirai*³, *Ayami Matsumoto*³,
*Akiko Taniguchi*³ and *Masaharu Nougawa*¹

¹Division of Hematology, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

²Division of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

³Division of Nursing, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center

Abstract:

Prophylactic platelet transfusion is performed for hematopoietic stem cell transplant (SCT) patients. We retrospectively analyzed platelet trigger (PT) values in autologous and allogenic SCT patients in our hospital between 2008 and 2015. AML, ALL, MDS, and CML patients who received allogenic SCT were grouped according to PT values of 20,000/ μ l (A1) and 10,000 -15,000/ μ l (A2), and the investigation period was between day 0 and day 100. ML and MM patients who received autologous SCT were grouped as B1 and B2, according to the corresponding PT values, and the investigation period was between day 0 and day 30. No significant differences were observed between A1 and A2 and between B1 and B2. Mean number of platelet concentrates was significantly lower in A2 and B2 than in A1 and B1, respectively. Besides PT levels, factors such as the status of the disease, fever, and the day of engraftment in autologous SCT patients, and the status of the disease, fever, and the presence of acute GVHD (grade II-IV) in allogenic SCT patients affected the number of platelet concentrates.

These results indicate that dividing SCT patients into high, intermediate, and low risk groups according to factors affecting the number of platelet concentrates is safe and results in the decreased use of platelet concentrates.

Keywords:

platelet transfusion, platelet transfusion trigger, hematopoietic stem cell transplantation