

CRPが20 mg/dl以上という結果であった。

今回の調査では、敗血症に限らず重症の感染症に対してもIVIGを使用するといった我が国の現状を反映する結果が得られた。特に、重症感染症については概念も曖昧で、敗血症のみならず、肺炎、腹膜炎、中枢神経感染症なども含まれていた。また、投与対象とする病原菌についても、細菌、ウイルスのみならず2割は真菌も対象としていた。感染症の重症度判定には、SIRSの診断基準、Septic scoreなどは余り使用されてはいなかったが、判定項目としては、発熱、発熱期間、白血球数、CRP、抗生物質投与日数および抗生物質の反応性の7項目を優位と考えていることが明らかとなった。我が国では重症感染症が保険適応となっているため、感染症を含めたIVIGの使用指針作成には困難を伴うと推察されるが、今回のように意識調査から導きだされた結果を基に、IVIGの有効性の評価など今後のさらなる前方視的な臨床研究を進める必要がある。

参考文献

1. 厚生労働省医薬食品局血液対策課発行：血漿分画製剤の供給状況。血液事業報告、33-35、2004
2. 高本滋、加藤栄史、池田久實、比留間潔、浅井隆善、星順隆、倉田義之：静注用免疫グロブリンの使用状況調査。厚生労働省科学研究費補助金「医療機関における血液製剤の適正使用の推進に関する研究」平成15年度報告書、9-25、2004
3. 厚生労働省川崎病研究班：川崎病（MCLS、小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群）診断の手引き（第5版）、2002
4. Lang B and Duffy CM: Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 16 : 427-442, 2002
5. 日本小児循環器学会学術委員会：川崎病急性期治療のガイドライン。日本小児循環器学会雑誌 20 : 54-62、2004
6. 中村好一、屋代真弓、上原里程、柳川洋：第17回川崎病全国調査成績。小児科診療 67 : 313-323、2004
7. Terai M and Shulman ST: Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *Journal of Pediatrics* 131 : 888-893, 1997
8. Tarantino MD: Acute immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in childhood. *Blood Reviews* 16 : 19-21, 2002
9. 日本神経治療学会／日本神経免疫学会合同：ギラン・バレー症候群（GBS）／慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）治療ガイドライン。神経治療 20 : 193-210、2003
10. Villani F and Avanzini G: The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 23 : S33-S37, 2002

11. Knezevic-Maramica I and Kruskall MS:
Intravenous immune globulins: an update
for clinicians. *Transfusion* 43 : 1460-1480,
2003
12. Dominioni L, Bianchi V, Imperatori A,
Minoia G, Dionigi R: High-dose intra-
venous IgG for treatment of severe surgical
infections. *Dig Surg* 13 : 430-434, 1996
13. Werdan K: Supplemental immune glob-
ulins in sepsis. *Clin Chem Lab Med* 37 :
341-349, 1999
14. 正岡徹 他：重症感染症に対する抗菌
薬との併用療法における静注用ヒト免
疫グロブリンの効果。日本化学療法学
会雑誌 48 : 199-217、2000
15. Werdan K: Pathophysiology of septic
shock and multiple organ dysfunction syn-
drome and various therapeutic approaches
with special emphasis on immunoglobulins.
Ther Apher 5 : 115-122, 2001
16. American College of Chest
Physicians/Society of Critical Care
Medicine Consensus Conference
Committee: American College of Chest
Physicians/Society of Critical Care
Medicine Consensus Conference.
Definitions for sepsis and multiple organ
failure and guidelines for the use of innova-
tive therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20 :
864-874, 1992
17. Elebute EA and Stoner HB: The grading of
sepsis. *Br J Surg* 70 : 29-31, 1983
18. 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドラ
イン作成委員会：成人市中肺炎診療の
基本的考え方。日本呼吸器学会、2000

表1 A

症例調査票

自己免疫疾患における前方視的な使用実態調査

部署： _____ 御記入者氏名： _____

1：ITP

症例番号： _____ 年齢： _____ 体重： _____

	使用目的	開始時 血小板数 (万/ μ L)	開始日 (月/日)	投与量 (mg/体重/日)	連続投与日数 (日)	終了時 血小板数 (万/ μ L)	効果判定
1回目	脾摘・抜歯・その他 ()						有効・無効・ 不明
2回目	脾摘・抜歯・その他 ()						有効・無効・ 不明
3回目	脾摘・抜歯・その他 ()						有効・無効・ 不明

表1 B

症例調査票

自己免疫疾患における前方視的な使用実態調査

部署： _____ 御記入者氏名： _____

2：ギラン・バレー症候群・CIDP（いずれかに○を付けて下さい。）

症例番号： _____ 年齢： _____ 体重： _____

	発病日 (年/月/日)	先行治療	開始日 (月/日)	投与量 (mg/体重/日)	連続投与日数 (日)	効果判定
1回目		PE・無・その他 ()				有効・無効・不明
2回目		PE・無・その他 ()				有効・無効・不明
3回目		PE・無・その他 ()				有効・無効・不明

表1 C

症例調査票

自己免疫疾患における前方視的な使用実態調査

部署： _____ 御記入者氏名： _____

3：川崎病

症例番号： _____ 年齢： _____ 体重： _____

	病型	原田氏 スコア（点数）	発病日 （月/日）	開始日 （月/日）	投与量 （mg/体重/日）	連続投与日数 （日）	効果判定
1回目	Typical・Atypical・ Incomplete						有効・無効・ 不明
2回目	Typical・Atypical・ Incomplete						有効・無効・ 不明
3回目	Typical・Atypical・ Incomplete						有効・無効・ 不明

表1 D

症例調査票

自己免疫疾患における前方視的な使用実態調査

部署： _____ 御記入者氏名： _____

4：その他（疾患名： _____）

症例番号： _____ 年齢： _____ 体重： _____

	開始日 （月/日）	投与量 （mg/体重/日）	連続投与日数 （日）	効果判定
1回目				有効・無効・不明
2回目				有効・無効・不明
3回目				有効・無効・不明

表2

調査票

感染症に対する使用判断基準についての意識調査

御氏名： _____ 御施設名： _____

1：先生の専門診療科をお聞きします。

(あてはまる診療科に○を付けて下さい。)

内科 (呼吸器、消化器、血液、神経)、 外科 (心血管、呼吸器、消化器)

小児科、脳神経外科、整形外科、産婦人科、救急部・集中治療部

2：先生が IVIG を使用する疾患を御記入下さい。

(敗血症、肺炎、腹膜炎など、複数ある場合はそれぞれを列記してください。)

① _____、 ② _____

③ _____、 ④ _____

3：先生が IVIG を使用する病原体をお聞きします。

(あてはまる病原体の全てに○を付けて下さい。)

細菌、ウイルス、真菌、その他 (_____)

4：先生は重症感染症に IVIG を使用しますか。

(下記の項目の□にレを付けて下さい。)

必ず使用する、 時々使用する、 使用しない

5：医学用語辞典などでは重症感染症という用語はありませんが、重症感染症について先生のお考えをお聞きします。(下記の項目の□にレを付けて下さい。)

重症感染症という病態は

ある (下記の項目の□にレを付けて下さい。)

敗血症のみ

敗血症+敗血症以外の疾患

敗血症以外の疾患

ない (質問6以降については回答する必要がありません。)

6：先生が IVIG の投与開始あるいは重症感染症または敗血症と判断する上で基準となる項目についてお聞きします。

(考えられる項目に○、時々考えられる項目に△、考えられない項目に×を付けて下さい。又、○及び△の項目については判断される場合の基準値を御記入下さい。)

- () a; 発熱 (度以上または 度以下)
- () b; 発熱持続期間 (日以上)
- () c; 収縮期血圧 (mmHg 以下)
- () d; 脈拍数 (/分以上)
- () e; 呼吸数 (/分以上)
- () f; 白血球数 (/ μ L 以上または / μ L 以下)
- () g; CRP 値 (mg/dL 以上)
- () h; PaO₂ (Torr 以下)
- () i; FDP 値 (μ g/mL 以上)
- () j; 血液細菌培養 (陽性・陰性)
- () k; ウイルス抗体 (倍以上)
- () l; その他の検査 (検査項目 : _____、基準値 : _____)
 (検査項目 : _____、基準値 : _____)
 (検査項目 : _____、基準値 : _____)
- () m; IVIG 投与前における抗生物質投与日数 (同時、3 日以内、4 日以上)
- () n; 抗生物質の反応性 (有効 無効 不明)
- () o; 臓器障害所見 (具体的に) _____

- () p; その他 (具体的に) _____

7: 先生に下記の項目についてお聞きします。

- A: IVIG 適応判定に Septic score (別紙添付) を用いることがありますか
 (はい、いいえ)
- B: IVIG 適応判定に SIRS (別紙添付) を用いることがありますか
 (はい、いいえ)

8: 上記 (質問 2) 疾患によって IVIG 投与基準が異なることがありますか。
 (いいえ又ははいに○を付けて下さい。)

いいえ

はい (各疾患での投与基準項目について質問 6 のアルファベットを必要なだけお書き下さい。)

- 疾患① : _____
- 疾患② : _____
- 疾患③ : _____
- 疾患④ : _____

表3. 対象患者（川崎病）

症例数・治療件数	58例（1回：40例、2回：14例、3回：4例）、80件
年齢	中央値：1.96才（0～7才）
病型・治療回数	Typical：48例 1回：31例、2回：13例、3回：4例 Atypical：5例 1回：4例、2回：1例 Incomplete：3例 1回：3例 不明：2例 1回：2例

図1. IVIG治療開始時の病日

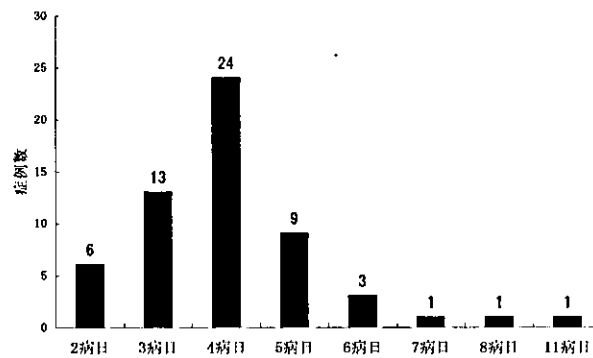


図2. IVIG治療時の原田氏スコア

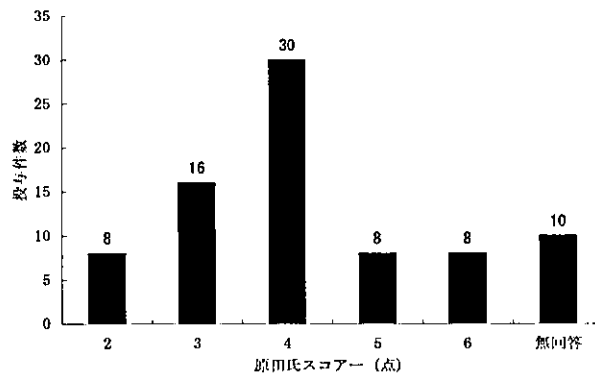


図3. IVIG投与方法

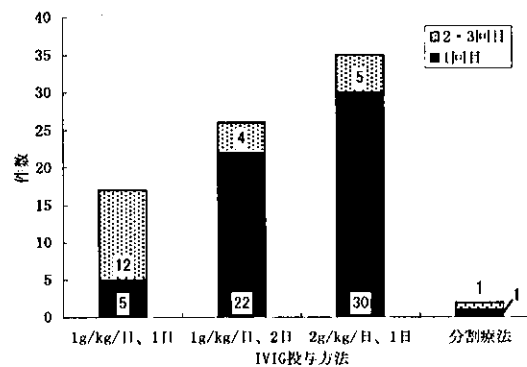


図4. 調査結果 (ITP)

使用目的:

小児 (5症例) : 止血、急性ITP治療
成人 (4症例) : 止血、脾摘、手術

血小板値 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) :

	投与前	投与後	効果
小児	0.4	4.2	有効; 5例
成人	1.8	3.1	有効; 1例、無効; 3例

IVIG投与方法:

小児: 1g/kg/日、1日: 1例
1g/kg/日、2日: 2例
2g/kg/日、1日: 2例
成人: 0.2g/kg/日、5日: 2例
0.4g/kg/日、5日: 2例

図5. 調査結果 (ギラン・バレー症候群 (GBS)、(CIDP))

治療回数:

GBS : 6例 (1回: 6例)
CIDP : 24例 (1回: 21例、2回: 2例、3回: 1例) 28件

先行治療:

GBS : 無治療; 5例、メチコバール投与; 1例
CIDP : 無治療; 19例、PE; 1例、ステロイド療法; 4例

IVIG投与方法:

GBS : 0.4g/kg/日、5日
CIDP : 0.4g/kg/日、5日

効果:

GBS : 有効; 6件/6件 (100%)
CIDP : 有効; 22件/28件 (78.6%)

図6. IVIGを使用したその他の自己免疫疾患

使用疾患:

小児 (4例 (1回: 2例、3回: 1例、5回: 1例) 10件) :
てんかん; 4例
成人 (15例 (1回: 13例、2回: 2例) 17件) :
重症筋無力症; 4例
末梢神経炎; 4例 (1回: 2例、2回: 2例) 6件
多発性筋炎; 2例
SLE; 2例
脳炎; 1例
多発性硬化症; 1例
自己免疫性自律神経障害; 1例

IVIG投与方法:

小児: 0.4g/kg/日、5日; 1例
0.2g/kg/日、5日; 1例
0.17g/kg/日、1日; 1例
0.25g/kg/日、2日; 1例
成人: 0.4g/kg/日、5日; 14例
0.1g/kg/日、3日; 1例

効果:

小児: 有効; 10件/10件 (100%)
成人: 有効; 13件/17件 (76.5%)

表7. IVIGを使用する各疾患の内訳

疾患	小児		成人		全体	
	回答数	全回答者中の頻度 (n:70)	回答数	全回答者中の頻度 (n:629)	回答数	全回答者中の頻度 (n:699)
敗血症	49	70.0%	542	86.2%	591	84.5%
肺炎	17	24.3%	253	40.2%	270	38.6%
汎発性腹膜炎	3	4.3%	97	15.4%	100	14.3%
中枢神経感染症	31	44.3%	68	10.8%	99	14.2%
重症感染症	11	15.7%	60	9.5%	71	10.2%
感染症 (免疫不全)	10	14.3%	46	7.3%	56	8.0%
縦隔炎・膿胸			34	5.4%	34	4.9%
ウイルス感染症	13	18.6%	17	2.7%	30	4.3%
肝臓・膵臓感染症			29	4.6%	29	4.1%
心筋炎・心内膜炎	8	11.4%	16	2.5%	24	3.4%
その他	10	14.3%	99	15.7%	109	15.6%

図4. IVIGを使用する病原体

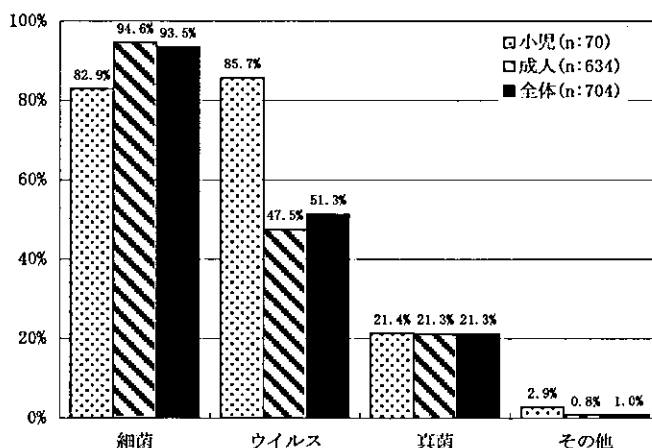


図5. 重症感染症に対するIVIGの使用頻度

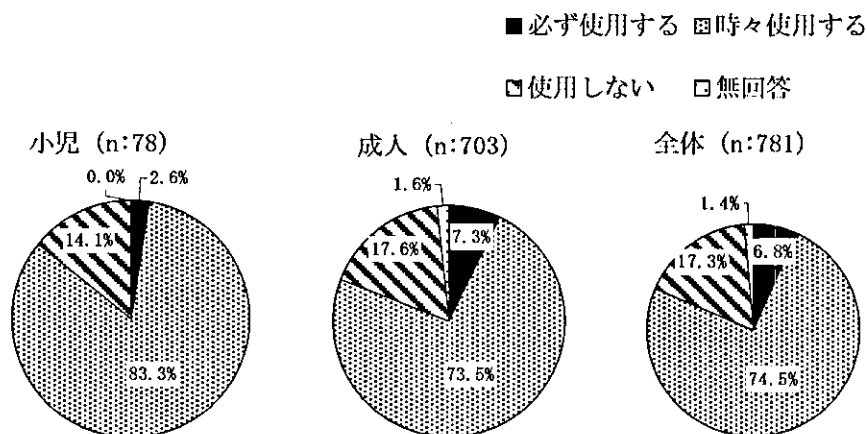


図6. 重症感染症の概念

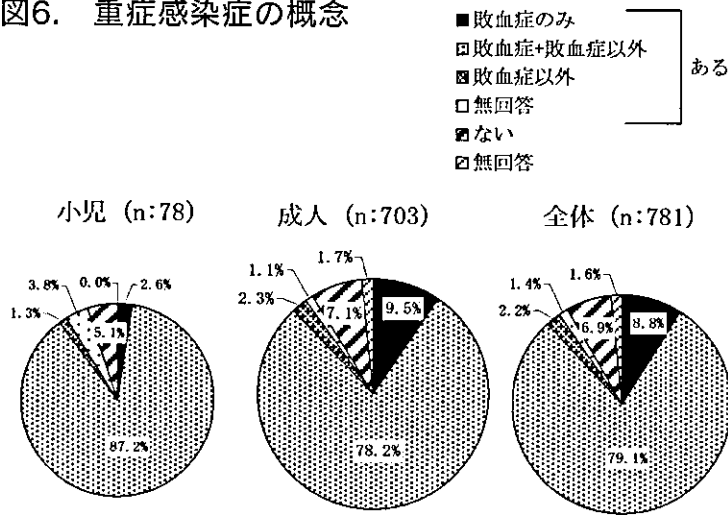


表8. IVIG開始の判断基準項目

基準項目	必須	参考	非活用
発熱	476 (73.5%)	132 (20.4%)	40 (6.1%)
発熱期間	307 (52.4%)	195 (33.3%)	84 (14.3%)
収縮期血圧	231 (41.9%)	191 (34.7%)	129 (23.4%)
脈拍数	211 (38.9%)	211 (38.9%)	121 (22.2%)
呼吸数	197 (37.1%)	209 (39.4%)	125 (23.5%)
白血球数	412 (66.1%)	182 (29.2%)	29 (4.7%)
CRP	355 (58.7%)	197 (32.6%)	53 (8.7%)
PaO2	142 (28.6%)	186 (37.4%)	169 (34.0%)
FDP	102 (21.7%)	167 (35.5%)	202 (42.8%)
血液培養	421 (67.7%)	169 (27.2%)	32 (5.1%)
ウイルス抗体	24 (6.1%)	100 (25.3%)	272 (68.6%)
その他検査	59 (25.9%)	44 (19.3%)	125 (54.8%)
抗生物質投与日数	251 (45.4%)	207 (37.4%)	95 (17.2%)
抗生物質の反応性	332 (56.9%)	197 (33.8%)	54 (9.3%)
臓器障害	172 (42.9%)	138 (34.4%)	91 (22.7%)
その他	61 (28.9%)	49 (23.2%)	101 (47.9%)

図7. 開始基準項目の活用頻度

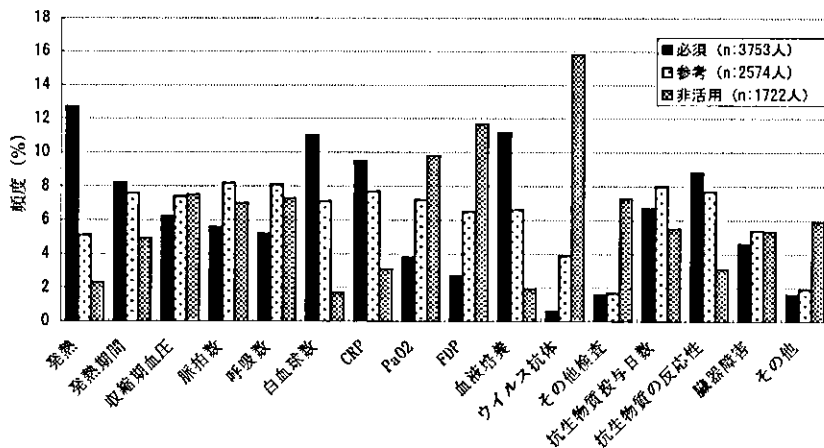


表9. 診療科別の必須7項目の使用頻度

診療科	基準項目	必須	参考	非活用
小児科	発熱	36 (59.0%)	13 (21.3%)	12 (19.7%)
	発熱期間	18 (32.1%)	20 (35.8%)	18 (32.1%)
	白血球数	29 (49.2%)	21 (35.6%)	9 (15.2%)
	CRP	31 (49.2%)	24 (38.1%)	8 (12.7%)
	血液培養	42 (67.7%)	16 (25.8%)	4 (6.5%)
	抗生物質投与日数	13 (26.0%)	21 (42.0%)	16 (32.0%)
	抗生物質の反応性	31 (51.7%)	18 (30.0%)	11 (18.3%)
内科系	発熱	141 (68.4%)	50 (24.3%)	15 (7.3%)
	発熱期間	89 (48.6%)	68 (37.2%)	26 (14.2%)
	白血球数	125 (61.6%)	68 (33.5%)	10 (4.9%)
	CRP	106 (53.5%)	75 (37.9%)	17 (8.6%)
	血液培養	126 (63.3%)	56 (28.1%)	17 (8.6%)
	抗生物質投与日数	84 (45.9%)	68 (37.2%)	31 (16.9%)
	抗生物質の反応性	106 (56.7%)	66 (35.3%)	15 (8.0%)
外科系	発熱	272 (79.3%)	61 (17.8%)	10 (2.9%)
	発熱期間	187 (59.4%)	93 (29.5%)	35 (11.1%)
	白血球数	234 (72.0%)	83 (25.5%)	8 (2.5%)
	CRP	203 (65.1%)	85 (27.2%)	24 (7.7%)
	血液培養	234 (71.8%)	85 (26.1%)	7 (2.1%)
	抗生物質投与日数	146 (50.2%)	106 (36.4%)	39 (13.4%)
	抗生物質の反応性	185 (60.5%)	98 (32.0%)	23 (7.5%)
救急・集中治療	発熱	27 (71.1%)	8 (21.1%)	3 (7.8%)
	発熱期間	13 (40.6%)	14 (43.8%)	5 (15.6%)
	白血球数	24 (66.7%)	10 (27.8%)	2 (5.5%)
	CRP	15 (46.9%)	13 (40.6%)	4 (12.5%)
	血液培養	19 (54.3%)	12 (34.3%)	4 (11.4%)
	抗生物質投与日数	8 (27.6%)	12 (41.4%)	9 (31.0%)
	抗生物質の反応性	10 (33.3%)	15 (50.0%)	5 (16.7%)

表10. IVIG投与開始の基準値

必須項目	項目	細項目	小児	成人
○	発熱	最高値	39.0℃ ≤	39.0℃ ≤
		最低値	36.0℃ ≥	36.0℃ ≥
○	発熱期間		5日以上	3日以上
	収縮期血圧		80mmHg以下	90mmHg以下
○	脈拍数		140/分以上	100/分以上
	呼吸数		45/分以上	20/分以上
○	白血球数	最高値	15000/μl以上	15000/μl以上
		最低値	3000/μl以下	3000/μl以下
○	CRP		10 mg/dl以上	20 mg/dl以上
○	血液培養		陽性	陽性
○	抗生物質の投与期間		4日以上	4日以上
○	抗生物質の反応性		無効	無効
	臓器障害	腎障害	乏尿など	乏尿など
		呼吸器障害		胸部XP所見など
		肝障害	黄疸など	黄疸など

血小板輸血の適正化に関する研究

分担研究者 比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血科)
研究協力者 石毛 憲治 (旭中央病院 内科)
奥山 美樹 (東京都立駒込病院 輸血科)
押味 和夫 (順天堂大学病院 内科)
幸道 秀樹 (東京都立府中病院 輸血科)
藤田 浩 (東京都立墨東病院 輸血科)
森 真由美 (東京都老人医療センター)

研究要旨

【目的】

我々は、これまでの研究結果から出血予防のための血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) の使用にあたっては、1回投与量を減量することにより、安全性を確保した上で総輸血量を節減できる可能性を指摘してきた。本年度も引き続き、血液疾患における出血予防を目的とした5U PCの有効性を検証する。

【方法】

1. 対象症例は5日以上血小板減少が見込まれる血液疾患とし、前方視的に登録した。出血予防を目的に5U PCおよび10U以上のPCを用い、輸血後の血小板増加数、輸血後24時間補正血小板増加数 (CCI: corrected count increment)、輸血間隔、および輸血翌日の出血症状を評価し、5U PC輸血と10U PC輸血とを比較した。
2. 5U PCの使用経験が豊富な旭中央病院の症例を後方視的に解析した。期間は1988年8月から1999年5月、総症例数は30例である。

【結果】

1. 5U PCの有効性に関する検討：12例の症例が登録された。年齢は 65.7 ± 14.4 (33-91) 歳、男性7例、女性5例、化学療法 (造血幹細胞移植3例を含む) は7例に施行されていた。5U PCは60回、10U PCは33回行われた。5U PC、10U PCの平均トリガー値はそれぞれ 1.9 、 $2.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。ただし、全PC輸血の53.8%において、輸血前血小板値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であった。平均血小板増加数は5U PCで $0.27 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、10U PCで $1.08 \times 10^4/\mu\text{L}$ と有意に後者で多かった。平均CCIは、5U PC、10U PCでそれぞれ0.50、0.63と有意差はなかった。輸血間隔は5U PC、10U PCでそれぞれ平均2.3日、2.4日と差がなかった。5U PCと10U PC後の出血症状に関しては有意差がなかった。

2. 旭中央病院血液内科における5U PC使用症例の検討：年齢は 55 ± 18.1 (15~82) 歳、男性13例、女性17例。基礎疾患は全て急性白血病で、93.3%に化学療法が行われており、造血幹細胞移植例はなかった。感染症の合併が4例（肺炎2例、敗血症2例）に認められた。合計299回の血小板輸血が行なわれ、うち5U PCが285回（95.3%）、10U PCが14回（4.7%）であった。輸血前血小板値は175回（58.5%）の輸血前で測定され、全体で 1.44 ± 1.16 (0.1~6.9)、5U PCで 1.47 ± 1.18 (0.2~6.9)、10 PCで 1.08 ± 0.81 (0.1~2.3) ($\times 10^4/\mu\text{L}$) であった。また、輸血間隔は5U PCで 2.1 ± 1.1 、10 PCで 1.8 ± 1.1 (日) と両者で有意差はなかった。Grade2以上の出血は5例（16.7%）で生じており、うち2例は重篤な出血症状（くも膜下出血、肺出血の疑い）であった。ただし、くも膜下出血例は血小板値が $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で発症しており、肺出血の疑い例は軽快している。

【考察】

血液疾患の寛解導入療法の予防的血小板輸血に関しては、血小板輸血を計画的に週2~3回輸血する場合、1回の輸血量を10単位以下にすることで、血小板輸血量を大幅に節減できる可能性がある。また、当日の血小板値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上ある場合は、計画されたPC輸血を速やかにキャンセルできる院内体制を築くことも有効と思われた。さらに、実際の旭中央病院の経験から、週に2~3回の輸血間隔で、5U PCを主体的に用いることで、血小板値 $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を保てる可能性が示された。

A. 背景および目的

血小板濃厚液（platelet concentrate: PC）は、大半が血液疾患などの化学療法の際の出血予防を目的に使用されている。近年、全国的なPCの使用量は増加する傾向にあり、今後の安定供給のための対策が求められる。

これまでの本班研究の調査では、PC輸血の実態として以下のことが明らかになっている。

- ①PC輸血は必ずしも当日の患者血小板値を参考に適応が決められていない。
- ②PC輸血は数日から、1週間単位で予定され、当日の患者血小板値に関わらず輸

血される傾向がある。

- ③1回の輸血量が少ないほど、総輸血単位数が少なくなる傾向がある。現在では1回の輸血量を10単位とする施設が多くなってきている。

以上より、患者の血小板値を見てから血小板輸血を行うこと（トリガー輸血）を行わず、一定期間における予定輸血を前提とする場合、1回の輸血量を減量することで、PCの総使用量を節減できる可能性が考えられた。

このような経緯をふまえ、1回のPC輸血量を現在の標準的な使用量10単位から、さらに減量する可能性を検討する目的で、

一昨年度より1回5UのPC輸血の効果と安全性を調査する臨床研究を行ってきた。平成14年度は16例における35回の5単位PC輸血、平成15年度は23例における39回の5単位PC輸血が解析された。その結果、10単位PC輸血と比較して、輸血間隔が短くならず、出血傾向も増強しなかったため、5単位のPC輸血は臨床的に応用可能で、総血小板輸血量を減少できる可能性が示された。本年度はさらにその事実を確認するために症例数を蓄積する目的で同様の検討を行った。

また、旭中央病院血液内科では、すでに10年以上前から、白血病の寛解導入療法における出血予防に5単位PC輸血を実践しているため、それらの症例を後方視的に検討した。

B. 方法

1-1. 出血予防に対する5U PCの有効性に関する臨床研究

臨床研究計画書「出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有効性に関する臨床研究計画書（3版）」（資料）に則り、平成16年7月より症例を前方視的に登録し調査した。

対象症例は、分担研究者および共同研究者の所属する順天堂大学病院、都立駒込病院、都立府中病院、都立墨東病院、東京都老人医療センター5施設の入院患者である。

対象疾患は5日以上血小板減少が見込

まれる白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、多発性骨髄腫、リンパ腫などの血液疾患で、年齢が16歳以上、体重が40kg以上100kg未満の症例を対象とした。WHO Grade2以上の活動性出血がある場合、DIC、重症感染症を合併する場合、その他主治医が不適当と判断する場合は除外した。

血小板輸血の適応を認めた場合、主治医の判断によって5UのPCを使用した。PC輸血のトリガー値は原則的に $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満とし、異なる日の10U以上のPCの使用も認めた。輸血前後の血小板値より血小板増加数、輸血後24時間CCI、および輸血間隔を評価し10U以上のPC輸血と比較した。CCIは以下の計算式で計算した。

$$\text{CCI} (\mu\text{L}) = \text{血小板増加数} (\mu\text{L}) \times \text{体表面積} (\text{m}^2) / \text{輸血総血小板数} (\times 10^{11})$$

なお、PC中の血小板実数は日本赤十社から提供された実測値を用いた。輸血間隔は当該PC輸血から次回PC輸血までの間隔（日）とした。

PC輸血後の出血症状は以下のWHO基準に準じ当該輸血の1日後の出血症状を評価した。

WHO基準

Grade 1: petechia (表皮、粘膜など)

Grade 2: mild blood loss

(粘膜出血、歯肉出血、鼻出血など)

Grade 3: gross blood loss

(Hbの低下をみる出血)

Grade 4: debilitating blood loss

(消化管出血、脳出血、肺出血
など)

5U PCと10U PCの輸血効果などの差異はStudent's t-test、Welch's t-test、および χ^2 検定で統計学的に検証した。

1-2. 倫理面への配慮

5U PCは日本赤十字社血液センターで製造が認可されており、医師の判断のもと使用が認められている。また、本研究に伴う検査および観察事項も通常診療で行うべき事項の範囲を超えていないが、各医療機関の判断のもと原則的に施設の倫理委員会の審議を受けるものとした。患者から本研究への参加の同意を得る場合は、本研究の説明文書および同意文書を用いることとする(資料)。

2. 旭中央病院血液内科における5U PC使用症例の検討

1988年8月から、1999年5月までに、5U PCが使用された30例を解析した。

C. 結果

1. 5U PCの有効性に関する検討

1-1. 患者背景(表1)

登録症例数は合計12例で、年齢は平均65.7歳(33~91歳)、男性7例女性5例であった。基礎疾患は骨髄異形性症候群が最

も多かった。化学療法が7例に行われ、造血幹細胞移植例3例が含まれた。出血の危険因子と考えられる感染症の合併に関しては、2例に肺炎を認めた。

1-2. PC輸血の効果

5U、10U PC輸血は、それぞれ60回、33回行われた。それぞれの場合のトリガー値(平均±標準偏差、範囲)は 1.9 ± 0.8 ($0.3 \sim 4.8$)、 2.2 ± 1.1 ($0.3 \sim 4.7$) $\times 10^4/\mu\text{L}$ であった(表2)。全体でのトリガー値は 2.0 ± 0.96 ($0.3 \sim 4.8$)であった。トリガー値 $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満での輸血は、全体で46.2%、5U PC、10U PC輸血ではそれぞれ、48.3%、42.9%であった。

全てのトリガー値の輸血例を見た場合(表2)、5U、10U PC輸血後の血小板増加数はそれぞれ、 0.27 ± 0.8 、 1.08 ± 1.46 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)と後者で明らかに高かった($p=0.04$)。CCIは5Uで 0.5 ± 1.40 、10Uで 0.63 ± 1.11 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)と、両者で明らかな差はなかった。また、輸血間隔は5U、10U PC輸血で、それぞれ、 2.3 ± 1.7 、 2.4 ± 1.5 (日)と、有意差はなかった。造血幹細胞移植を含む化学療法が行われた7例について、調査期間と血小板値測定回数から血小板値測定の頻度を計算すると、2.26日に1回であった(表3)。

トリガー値が $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の輸血に限り解析した場合(表4)、5U、10U PC輸血後の血小板増加数はそれぞれ、 0.25 ± 0.71 、 1.05 ± 1.4 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)と、有意差は

なかった。また、輸血間隔は5U、10U PC輸血で、それぞれ、 2.4 ± 2.1 、 2.4 ± 1.9 （日）と有意差はなかった。

なお、5Uおよび10U PCの実際の血小板数から換算した単位数を表2（最下段）に示した。5U PCは 5.96 ± 0.95 （4.9～9.1）U、10U PCは 12.20 ± 1.25 （9.8～14.4）Uであった。

1-3. 出血症状（表4）

輸血後1日における出血症状は5U PCでGrade 0が57例（95%）、Grade 1が3例（5%）に認められ、10U PCでは、全例Grade 0であった。ただし、両者間の統計学的有意差はなかった。

2. 旭中央病院における5U PC使用経験

2-1. 患者背景（表5）

旭中央病院では、1988年頃より、血液疾患の出血予防に5U PCの応用を試みてきた。そのうち解析可能な30症例を検討した。

年齢は 55 ± 18.1 （15～82）歳、男性13例、女性17例であった。基礎疾患は全て急性白血病で、93.3%に化学療法が行われており、造血幹細胞移植例はなかった。感染症の合併が4例（肺炎2例、敗血症2例）に認められた。

2-2. 輸血前血小板値と輸血間隔

30例に対し、合計299回の血小板輸血が行なわれ、うち5U PCが285回（95.3%）、10U PCが14回（4.7%）であった。輸血前

血小板値は175回（58.5%）の輸血例で測定され、全体で 1.44 ± 1.16 （0.1～6.9）、5U PCで 1.47 ± 1.18 （0.2～6.9）、10U PCで 1.08 ± 0.81 （0.1～2.3）（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）であった。また、輸血間隔は5U PCで 2.1 ± 1.1 、10U PCで 1.8 ± 1.1 （日）と両者で有意差はなかった。

2-3. 出血症状

症例毎の出血症状の出現状態を表8に示した。Grade 2以上の出血は5例（16.7%）で生じており、2例に致死的な出血症状（くも膜下出血、肺出血疑い）が認められた。ただし、くも膜下出血の例は、37歳、ALLの症例であり、血小板値が $5.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ で発症しているため、5U PCで血小板増加効果が少ないことに起因しているとは考えられず、他の原因が考えられるが詳細は不明である。また、肺出血疑いの例は軽快退院している。

D. 考察

我が国の指針（血小板製剤の使用基準、厚生省薬務局長、平成6年）では、造血器腫瘍の寛解導入療法の場合、「定期的に血小板数を測定し、多くの場合2万/ μL 以上に維持するように血小板輸血を行う。通常、週2～3回の血小板輸血を必要とする。」とされている。これは、血小板値を測定し2万/ μL 未満になれば、血小板輸血を行う、すなわち、血小板輸血のトリガー値が2万/ μL であることを意味すると思われる。ただし、血小板値をどのくらいの頻度で測定するかに関しては規定されてい

ない。現実的には毎日測定することの困難さから1日置き程度に測定するのが現状であろう。今回の検討では、輸血前の血小板の測定は42.9%でしか測定されていなかった。

したがって、今後の血小板輸血の在り方を考える時、血小板輸血の適応を決める血小板値をどのくらいの頻度で測定するかを示す必要がある。今回の検討では症例数が少なかったが、化学療法施行例で2.26日に1回の頻度で血小板値が測定されていたので、現実的には1週間に約3回ということになる。

全輸血におけるトリガー値の平均値はちょうど $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ となっていたので、全体をならずと適正な輸血が行われていると言える。しかし、53.8%の症例で $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上での輸血が行われているので、このような輸血を中止することでPC輸血総量は大幅に節減できる可能性が示された。

5U PCと10U PCを比較した場合、今回の検討でも、これまでの傾向と同様の結果が得られた。すなわち、血小板増加数は10U PCの方が多いが、CCIと輸血間隔は差がないということである。これは、輸血効果は1回に多くの血小板を輸血してもより良くなることはなく、また、一定期間予定して輸血するので、少量の輸血により輸血間隔が短縮されるという欠点が出ないことを意味していると思われる。さらに、出血症状の出現は両者で差がな

いので出血予防のために5U PCは有効であると言える。

これまでの研究の経緯と今回の結果を踏まえ、今後の血小板輸血の在り方としては、以下のことが考えられる。

1. 血液疾患の寛解導入療法の予防的血小板輸血において、血小板輸血量は節減できる余地がある。
2. 血小板輸血の適応を決める血小板値の測定は、現実的に考え、週2~3回を基本とする。
3. 1回の輸血量は10単位以下とする。
4. 当日の血小板値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上あり、PCがすでに予約されていれば、キャンセルできる院内体制を築く。

旭中央病院では急性白血病の寛解導入療法時の出血予防に5U PCを中心に用いており、すでに、上記に述べたことが実践されているといえる。輸血前血小板値は全体で平均 $1.44 \times 10^4/\mu\text{L}$ と、これまでの我々の前方視的な調査の結果に比較してより低い値である。旭中央病院でも必ずしも輸血前血小板値が測定されているとは言えず、トリガー輸血ではなく、あらかじめ計画された輸血が行われていると思われた。このような条件で、5U PCを主体に使用すると結果的に輸血前血小板値が低下し、しかも $1 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を保っていることになったと言える。

1990年代後半以降、欧米では白血病の寛解導入、あるいは造血幹細胞移植にお

いて、血小板輸血トリガー値を $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ から $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ に低下させることで、安全性を維持した上で、輸血量を節減できるという複数のランダム化比較試験の結果が得られている。

したがって、安全性を保った上でトリガー値を結果的に低下させ、血小板輸血使用量を節減するという観点から、5U PC輸血は意義があるものと思われる。

E. まとめ

血液疾患の寛解導入療法の子防的血小板輸血として、週に2~3回の輸血間隔で、5U PCを主体的に用いることで、血小板値 $1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上を保てる可能性が示された。

F. 研究発表

論文発表

比留間潔、奥山美樹、大坂顯通、笠井正晴、幸道秀樹、高本滋、半田誠、藤井寿一、武藤良知、森真由美、清水勝：血小板輸血トリガー値の実態調査。臨床血液 45(11):1187-92,2004

学会発表

比留間潔：血小板輸血のトリガー値と一回輸血量について。第11回日本輸血学会秋期シンポジウム、高松、2004.

G. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 患者背景

症例数	12	
年齢	65.7±14.4 (33-91)	
性別	男：女=7：5	
疾患	急性骨髄性白血病	2
	急性リンパ性白血病	1
	慢性骨髄性白血病	1
	骨髄異型性症候群	5
	再生不良性貧血	2
	悪性リンパ腫	1
化学療法	あり	7
	なし	5
造血幹細胞移植	あり	3
	なし	9
合併症	肺炎	1
	甲状腺機能亢進症	1
	顔面神経麻痺	1
	認知障害	1
	GVHD	1

表2. 血小板輸血の効果 (全輸血例)

輸血	5U	10U	p
回数	60	33	
トリガー値 (/μL)	1.9±0.8 (0.3-4.8)	2.2±1.1 (0.3-4.7)	0.28
血小板増加数 (/μL)	0.27±0.8 (-0.9-2.7)	1.08±1.46 (-1.8-3.8)	0.04
CCI (/μL)	0.5±1.2* (-2.1-3.7)	0.63±1.11* (-2.5-2.1)	0.73
輸血間隔 (日)	2.3±1.7 (1-7)	2.4±1.5 (1-8)	0.77
PC 実単位数	5.96±0.95 (4.9-9.1)	12.2±1.25 (9.8-14.4)	<0.00001

表3. 化学療法例（7例）の血小板粗測定頻度

観察期間（日）	217
血小板測定回数	96
血小板測定間隔（日）	2.26

表4. 血小板輸血の効果（トリガー値<2.0万/ μ Lの輸血例のみ）

輸血回数	5U	10U	p
トリガー値（/ μ L）	1.36 \pm 0.50 (0.3~1.9)	1.27 \pm 0.51 (0.3~2.3)	0.6
血小板増加数（/ μ L）	0.25 \pm 0.71* (-0.9~1.9)	1.05 \pm 1.40* (-1.6~3.3)	0.1
CCI（/ μ L）	0.7 \pm 1.3 (-1.2~3.7)	0.53 \pm 1.27 (-2.5~2.1)	0.7
輸血間隔（日）	2.4 \pm 2.1** (1~7)	2.4 \pm 1.9** (1~8)	0.9

表5. 出血症状（全輸血例）

出血症状 (WHO Grade)	5U 例数 (%)	10U 例数 (%)
0	57 (95)	33 (100)
1	3 (5)*	0 (0)*
2	0	0
3	0	0
4	0	0
計	35	60

*p=0.19