

表6. 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4. IVIG投与方法

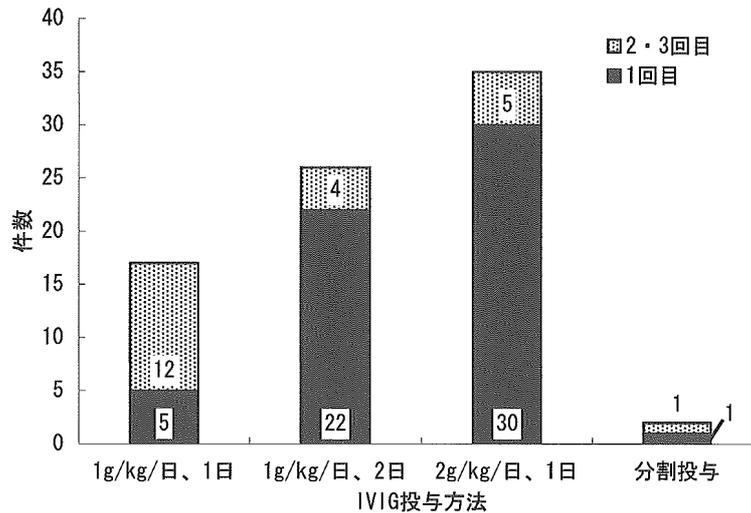


表7. 調査結果（ITP）

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（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）：

	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

表8. 調査結果 (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

IVIIG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%)

---

表9. 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

IVIIG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10. IVIG使用の対象感染症

疾患名	小児		成人		全体	
	意識* (n=70)	使用実態 (n=201)	意識* (n=629)	使用実態 (n=1311)	意識* (n=699)	使用実態 (n=1512)
敗血症	70.0%	26.4%	86.2%	30.7%	84.5%	30.2%
肺炎	24.3%	16.9%	40.2%	30.2%	38.6%	28.4%
汎発性腹膜炎	4.3%	7.0%	15.4%	10.8%	14.3%	10.3%
中枢神経系感染症	44.3%	12.9%	10.8%	2.9%	14.2%	4.2%
重症感染症	15.7%		9.5%		10.2%	
感染症（免疫不全）	14.3%		7.3%		8.0%	
縦隔炎・膿胸		1.5%	5.4%	1.5%	4.9%	1.5%
ウイルス感染症	18.6%	5.0%	2.7%	2.4%	4.3%	2.7%
肝胆膵感染症		1.5%	4.6%	4.3%	4.1%	4.0%
心筋炎・心内膜炎	11.4%	1.0%	2.5%	1.1%	3.4%	1.1%
腎炎・尿路感染症		3.0%		2.8%		2.8%
創部感染症		0.5%		2.2%		1.9%
上気道感染症		3.0%		1.1%		1.4%
その他	14.3%	18.9%	15.7%	5.0%	15.6%	5.6%
不明		12.4%		5.0%		5.9%

\*：複数回答

図5. 重症感染症の概念

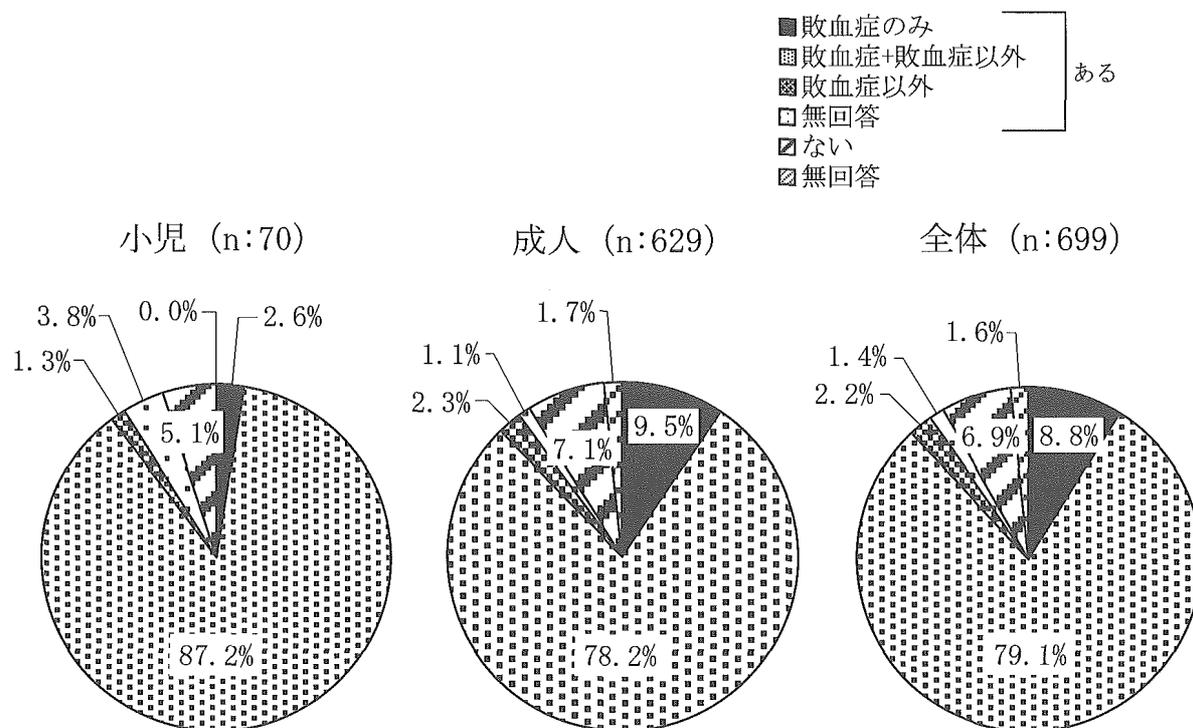


図6A. IVIG使用時の対象病原体（意識調査）  
（重複回答を含む）

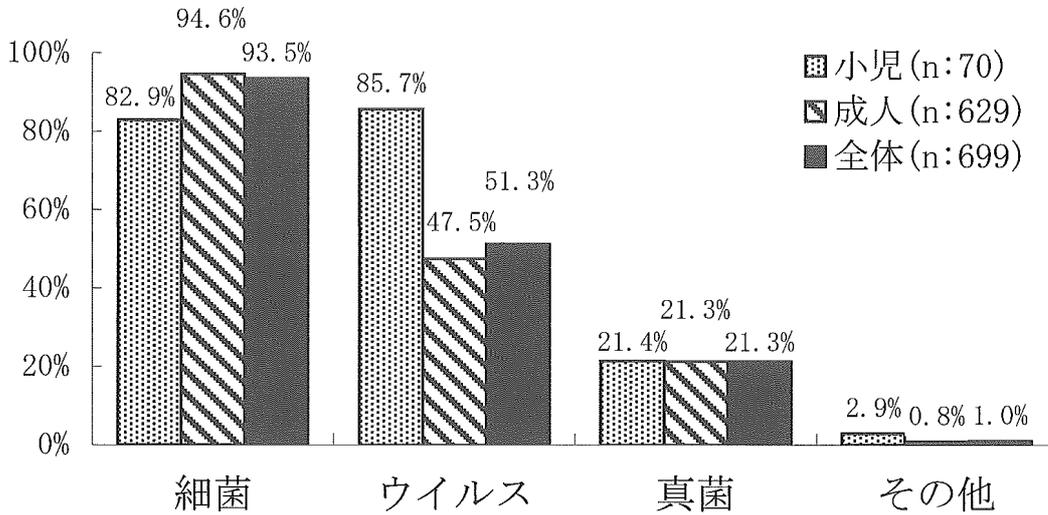


図6B. IVIG使用時の対象病原体（使用実態調査）  
（重複回答を含む）

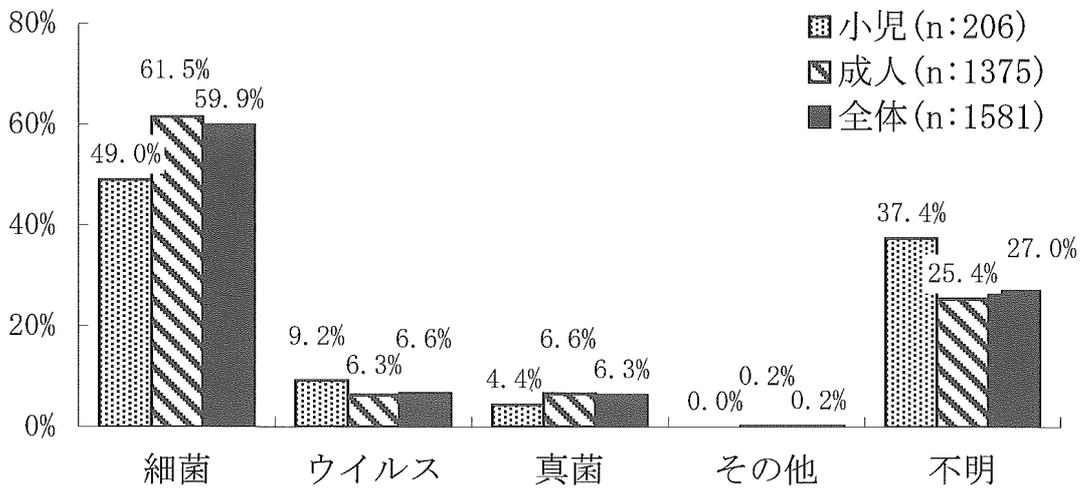


表11. IVIG使用開始の判断基準項目の重要度と使用頻度

項目	小児				成人			
	意識調査			臨床での 活用状況	意識調査			臨床での 活用状況
	必須	参考	非活用		必須	参考	非活用	
発熱	46.2%	16.7%	37.1%	98.0%	62.6%	16.9%	20.5%	97.7%
発熱期間	23.1%	25.6%	51.3%	84.1%	41.1%	24.9%	34.0%	94.8%
収縮期血圧	19.2%	23.1%	57.7%	81.1%	30.7%	24.6%	44.7%	92.7%
脈拍数	9.0%	33.3%	57.7%	90.5%	29.0%	26.3%	44.7%	89.9%
呼吸数	12.8%	33.3%	53.9%	65.7%	26.6%	26.0%	47.4%	35.0%
CRP値	39.7%	30.8%	29.5%	93.0%	46.1%	24.6%	29.3%	94.3%
白血球数	37.2%	26.9%	35.9%	95.5%	54.5%	22.9%	22.6%	98.5%
顆粒球比率	NT	NT	NT	65.7%	NT	NT	NT	65.1%
PaO2	10.3%	19.2%	70.5%	NT	19.1%	24.3%	56.6%	NT
FDP	11.5%	24.4%	64.1%	NT	13.2%	21.1%	65.7%	NT
血液培養	53.8%	20.5%	25.7%	54.7%	53.9%	21.8%	24.3%	61.6%
ウイルス抗体	1.3%	7.7%	91.0%	NT	3.3%	13.4%	83.3%	NT
血清IgG	NT	NT	NT	27.4%	NT	NT	NT	13.0%
抗生物質投与期間	16.7%	26.9%	56.4%	83.1%	33.9%	26.5%	39.6%	98.8%
抗生物質の反応性	39.7%	23.1%	37.2%	42.3%	42.8%	25.5%	31.7%	52.6%
その他	19.2%	6.4%	74.4%	11.4%	6.5%	6.3%	87.2%	16.1%

NT：調査を行っていない。

表12. IVIG投与開始の基準値

必須項目			項目	細項目	小児		成人	
7項目	6項目	5項目			意識調査	使用実態	意識調査	使用実態
○	○	○	発熱	最高値	39.0°C ≤	38.0°C ≤	39.0°C ≤	38.0°C ≤
				最低値	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥
○	○	○	発熱期間		5日 ≤	1日 ≤	3日 ≤	3日 ≤
				収縮期血圧	80mmHg ≥	90mmHg ≥	90mmHg ≥	90mmHg ≥
			脈拍数	140/分 ≤	140/分 ≤	100/分 ≤	100/分 ≤	
			呼吸数	45/分 ≤	35/分 ≤	20/分 ≤	20/分 ≤	
○	○	○	CRP値		10mg/dl ≤	5mg/dl ≤	20mg/dl ≤	10mg/dl ≤
				白血球数	最高値	15000/μl ≤	10000/μl ≤	15000/μl ≤
				最低値	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥
○	○		血液培養		陽性	陽性	陽性	陽性
○	○	○	抗生物質投与期間		4日 ≤	2日 ≤	4日 ≤	3日 ≤
○			抗生物質の反応性		無効	無効	無効	無効
			臓器障害・ その他検査	呼吸器障害		胸部XP所見など	胸部XP所見など	胸部XP所見など
				肝障害	黄疸など		黄疸など	
				腎障害	乏尿など		乏尿など	
				神経障害		髄液検査		
				全身状態				ショック・DIC など
			腹部所見				膿瘍・腹膜炎症 状など	
			ウイルス検査		ウイルス検査			

表13. 必須基準項目における基準値適応率

項目	小児 (n=201)		成人 (n=1311)		全体 (n=1512)	
	意識調査 基準値	使用実態調査 基準値	意識調査 基準値	使用実態調査 基準値	意識調査 基準値	使用実態調査 基準値
7項目	0 (0.0%)	4 (2.0%)	6 (0.5%)	49 (3.7%)	6 (0.4%)	53 (15.5%)
6項目	0 (0.0%)	8 (4.0%)	10 (0.8%)	66 (5.0%)	10 (0.7%)	74 (21.6%)
5項目	3 (1.5%)	31 (15.4%)	25 (1.9%)	155 (11.8%)	28 (1.9%)	216 (63.0%)

## 血小板輸血の適正化に関する研究

分担研究者 比留間潔（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・細胞治療科）  
押味 和夫（順天堂大学医学部 内科）  
加藤 栄史（愛知医科大学附属病院 輸血部）  
幸道 秀樹（東京都立府中病院 輸血科）  
高本 滋（愛知医科大学附属病院 輸血部）  
半田 誠（慶応義塾大学附属病院 輸血・細胞療法部）  
藤田 浩（東京都立墨東病院 輸血科）  
水田 秀一（安城更生病院 内科）  
武藤 良知（虎の門病院 内科）  
森 真由美（東京都老人医療センター）  
横田 朗（千葉市立青葉病院 内科）  
脇田 久（成田赤十字病院 内科）

### 研究要旨

#### 【目的】

我々は、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で、総輸血量を節減できる可能性を指摘してきた。本研究では血液疾患を対象に1回投与量を5単位（u）にすることの有効性と安全性を検討する。

#### 【対象および方法】

対象症例は分担研究者および研究協力者の医療機関の平成14年から平成18年までの入院患者で、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輸血とを比較検討した。

#### 【結果】

平成14年から18年の間に、合計64例の症例が登録された。年齢は平均61.3歳（25～94歳）、男性42例女性22例であった。基礎疾患は急性骨髄性白血病が24例（37.5%）

と もっとも多く、71.9%に化学療法が行なわれ、15.6%に造血幹細胞移植が行なわれていた。5u PCは196回、10u PCは153回行われた。全輸血の平均トリガー値は、5u PC、10u PC投与のそれぞれ2.12、 $2.56 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。全輸血の47.83%が、輸血前血小板値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であるにも関わらず行なわれていた。平均血小板増加数は5u PCで $0.69 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、10u PCで $1.16 \times 10^4/\mu\text{L}$ と有意に後者で多かったが、平均CCIは、5u PC、10u PCでそれぞれ $0.97 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、 $0.77 \times 10^4/\mu\text{L}$ と有意差はなかった。また、輸血間隔は5u PC、10u PCでそれぞれ平均2.70日、2.86日と有意差はなく、輸血1日後のgrade1以上の出血症状は、5u PCで12.7%、10u PCで10.5%と有意差はなかった。さらに、トリガー値を $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の場合に限っての比較でも、同様な結果であった。

#### 【考察】

血液疾患の予防的血小板輸血に関して血小板増加効果と出血症状予防効果において、5u PCが10u PCより明らかに劣るという結果は得られなかった。したがって、現行の予防から血小板輸血を計画的に週2~3回行う場合、1回の輸血量を5uにすることは十分可能であると思われた。5uにすることで、安全性を保った上で血小板輸血量を大幅に節減できる可能性が考えられる。また、トリガー値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の輸血が約半数に認められたことから、約半数の血小板輸血が不要である可能性が高い。トリガー値を $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満にすることは、血小板輸血節減のために依然として重要な課題である。また、血小板輸血を予約して実施する場合に関しては、輸血当日の患者血小板値を見て、 $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であれば、速やかに中止する体制の構築が必要である。

#### 【結論】

予防的血小板輸血ではトリガー値を $1 \sim 2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満に、1回投与量を5uとすることは安全かつ有効であると考えられ、この方針はPCの節減に役立つといえるであろう。

#### A. 研究の背景および目的

血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) は、血小板減少および血小板機能低下による出血の治療や予防に用いられる。実際にはPCの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、造血幹細胞移植療法の普及などにもない、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。

- ① PCの使用法（1回輸血量、頻度）は施設により差がある。
- ② PC輸血は必ずしも患者の血小板値（トリガー値）を参考に適応が決められていない。
- ③ PC輸血は数日前から、1週間単位で予定され、当日の患者の血小板値に関わらず輸血される傾向がある。
- ④ 1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。
- ⑤ 多くの施設において、最近、約10年間で、1回の輸血量が20単位（u）から10uに減少してきている。すなわち、標準的な1回血小板輸血量が10uになりつつある。

以上のことより、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）が徹底できない場合、すなわち、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の総使用量を大幅に節減できる可能性が考えられた。

このような背景から、平成14年度より血液疾患を対象に、出血予防のための5u PC輸血の効果と安全性を検討してきた。本報告書ではこれまで4年間の結果をまとめて解析しなおし、5u PCの有用性と、血小板輸血の今後の課題につき考察する。

## B. 研究方法

### 1. 研究方法および対象

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」に則り、平成14年度より症例を前方視的に登録し調査した。平成17年8月1日改訂4版を資料として、文末に添付した。

対象症例は、分担研究者および共同研究者の所属する東京都立駒込病院、愛知医科大学附属病院、安城更生病院、慶応義塾大学附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、千葉市立青葉病院、東京都立府中病院、東京都立墨東病院、東京都老人医療センター、虎の門病院、成田赤十字病院（12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、その他主治医が不相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。

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

なお、PC中の血小板実数は日本赤十字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 $\chi^2$ 検定で統計学的に検証した。

#### 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、医師の判断のもとでの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にした（資料）。

#### C. 研究結果

##### 1. 患者背景（表1）

平成14年度は16例、平成15年度は19例、平成16年度は12例、平成17年度は17例の合計64例の症例が登録され解析された。年齢は平均61.3歳（25～94歳）、男性42例女性22例であった。基礎疾患は急性骨髄性白血病が24例（37.5%）ともっとも多かった。化学療法が46例（71.9%）、造血幹細胞移植は10例（15.6%）に施行されていた。

##### 2. PC輸血の効果

5u、10u PC輸血は、それぞれ196回、153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 $[2.12 \pm 1.20]$ （0.20～8.70）、 $[2.56 \pm 1.70]$ （0.22～10.1） $\times 10^4 / \mu\text{L}$ であった（表2）。両者間には有意差があり10u PCのトリガー値の方が5u PCのトリガー値より高かった。全体での平均トリガー値は $[2.24 \pm 1.44]$ （0.20～10.1） $\times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。トリガー値の分布を図1にまとめて示した。トリガー値 $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満での輸血は、全体で52.18%、5u PC、10u PC輸血ではそれぞれ、44.28%、48.77%であった。したがって、47.82%は患者血小板値が $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上であるにも

関わらずPC輸血が行われていることになり、また、24.46%は $3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上で輸血されていた。

全てのトリガー値の輸血を見た場合(表2)、5u、10u PC輸血後の血小板増加数はそれぞれ、 $[0.69 \pm 1.06]$ 、 $[1.16 \pm 1.44] \times 10^4 / \mu\text{L}$ と後者で明らかに高かった( $p=0.0008$ )。CCIは5uと10uで各々 $[0.97 \pm 1.32]$ 、 $[0.77 \pm 0.98] \times 10^4 / \mu\text{L}$ と、両者で明らかな差はなかった(表2、図2A)。また、輸血間隔は5u、10u PC輸血で各々、 $2.70 \pm 1.79$ 、 $2.86 \pm 1.70$ (日)と、有意差はなかった(表2)。

なお、5u PC、10u PCの血小板実数から実単位数を計算したところ各々、 $6.13 \pm 0.95$ ( $4.90 \sim 9.10$ )単位、 $12.16 \pm 1.13$ ( $9.75 \sim 14.60$ )単位であった(表2)。

トリガー値が $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の輸血に限って解析した場合(表3)、5u PC、10u PC輸血後の血小板増加数は各々、 $[0.69 \pm 0.86]$ 、 $[1.59 \pm 1.43] \times 10^4 / \mu\text{L}$ と、有意差はより著明になった。CCIは、5u PC、10u PC輸血で各々、 $[1.13 \pm 1.29]$ 、 $[0.95 \pm 1.03] \times 10^4 / \mu\text{L}$ で有意差はなかった(表3、図2B)。また、輸血間隔(日)は5u PC、10u PC輸血で各々、 $[2.77 \pm 2.02]$ 、 $[2.51 \pm 1.67]$ と、前者で短いということはなかった。

さらに、トリガー値が $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の輸血に限って解析した場合(表4)、5u PC、10u PC輸血後の血小板増加数は各々、 $[0.39 \pm 0.71]$ 、 $[2.79 \pm 1.28] \times 10^4 / \mu\text{L}$ と、有意差はさらに著明になった。CCIは、5u

PC、10u PC輸血で各々、 $[1.07 \pm 1.45]$ 、 $[1.58 \pm 0.90] \times 10^4 / \mu\text{L}$ で有意差はなかった(表4、図1C)。また、輸血間隔(日)は5u、10u PC輸血で各々、 $[2.54 \pm 2.15]$ 、 $[2.92 \pm 1.98]$ と、後者で長い傾向があったが有意差はなかった。

輸血後1日における出血症状を5u PCと10u PCで比較した。全輸血、トリガー値 $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満、トリガー値 $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満について解析し、結果を図3に示した。いずれにおいても75%以上は出血症状がなく、grade1以上の出血症状の発生率は、全輸血(図3A)、トリガー値 $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満(図3B)、トリガー値 $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満(図3C)において、両者間で明かな差はなかった。

#### D. 考察

血小板輸血の適応基準を設定する場合、設定すべき基準値としてトリガー値と1回輸血量がもっとも重要である。トリガー値に関しては、血液製剤の使用指針(平成17年9月、改定)によれば、血液疾患の出血予防のためには $1 \sim 2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ が目安になるとされている。一方、1回輸血量に関しては、10uが広く選択されているのが現状である。トリガー値を定めた上で、至適1回輸血量を決めるためには、トリガー輸血を遵守し、異なる1回輸血量を比較する必要がある。したがって、5u PCの有効性を検証するためには、本来、トリガー値( $1 \sim 2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満)を遵守し、10u PCと比較する臨床研究を行う必要がある。

しかし、これまでの本研究班の調査で判明しているように、現実にはトリガー輸血を厳密に行い難い実情がある。この理由として、まず、トリガー値測定のための頻回の採血により、患者の負担が大きくなることが考えられる。さらに、医療機関が血液センターへ毎日の患者血小板値を見て、そのつどPCを発注し、供給をうることが、困難である状況があると思われる。その結果、トリガー値自体が遵守され難い結果が生じるのである。2005年の調査でも、50%以上のトリガー値が $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上であり、30%以上が $3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上であったことは、その反映といえるであろう。

したがって、血小板輸血の適正化の観点に立てば、第一に重要な点は、患者血小板値が高い場合の輸血を避けるという極めて基本的なことである。患者の血小板値を測定した後に適応をきめることが困難であり、あらかじめ計画してPCを発注している場合でも、血小板値が高値であれば、輸血を速やかに中止することが重要であると思われる。血小板輸血適応の血小板値を $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満とした場合、今回の成績から単純に推計すれば、約半数のPCが節減されることになる。

本研究は10u PCと5u PCの厳密なランダム化比較試験ではないが、前方視的に症例を登録した結果、合計64例の血液疾患患者が登録され、196回の5u PCと153回の10u PCの輸血効果を比較することができ

た。そして、トリガー値が $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満あるいは $1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の輸血に限って解析することで、両者間の輸血効果に関し、一定の評価を行うことができたものと考ええる。

その結果、当然のことではあるが、10u PCの方が5u PCよりも、輸血後の血小板の増加数は明かに高い結果が得られた。しかし、CCIは両者間で明かな差がなく、少単位であるから、輸血効果が明かに劣るということはなかった。また、輸血間隔も両者間で差がなく、さらに輸血1日後の出血症状の出現状況も両者間で差がないことから、5u PCは出血予防のために十分応用することが可能であると思われた。特に、トリガー値を見てからの輸血ではなく、あらかじめ予定する場合において、しかも輸血前の血小板値が $2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上が多い現状を考慮すると、10u PCの代わりに5u PCを用いても出血の危険性が高まることはないと考ええる。

## E. 結論

血液疾患の出血予防の血小板輸血は半数が節減できる可能性が示された。そのためには、以下の対策が考慮される。

- ① 血小板輸血のトリガー値として患者血小板値 $1.0 \sim 2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ を確認してからPCを発注し輸血すること。
- ② ①ができない場合は、あらかじめPCを発注して、輸血当日に患者の血小板値を見て、 $1.0 \sim 2.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ より高ければ輸

血を中止すること。

③ ① ② ができない場合は、5u PCを主体的に用いること。

なお、① ② が可能でも、1回輸血量は10uでなくて5uでも、重篤な出血症状は回避できる可能性があるため、PCの節減を考慮した場合、出血予防のためには5u PCは有用性が高いものと考えられる。

また、PCは有効期限が短く、適応の決定、発注、中止などの作業は短期間で判断し実施する必要があるため、輸血部門が主体的に関与し、責任をもって管理して行かなければ、これらの対策の実効性は乏しいと考えられる。

#### F. 研究発表 学会発表等

1. 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、森眞由美、清水勝（厚生労働省研究班）：血小板輸血トリガー値の実態調査.第64回日本血液学会総会、2002、横浜.
2. 比留間潔：血小板輸血の適応.第50回日本輸血学会総会 教育講演、2002、東京.
3. 比留間潔：輸血療法の適正化-今の血

小板輸血に問題はないか-、平成14年度富山県輸血懇話会 学術講演会、2002、富山.

4. 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、森眞由美、清水勝（厚生労働省研究班）：血小板輸血トリガー値の実態調査とその問題点.第51回日本輸血学会総会、2003、5月、小倉.
5. 比留間潔：今後の輸血療法（細胞治療について・血小板輸血の在り方）.第5回大分血液輸血研究会、2003、10月、大分.
6. 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.

#### 論文発表

1. 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、森眞由美、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

#### G. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 患者背景

症例数	64	
年齢	61.3±14.3 (25-94)	
性別	男：女=42：22	
疾患	急性骨髄性白血病	24 (37.5%)
	急性リンパ性白血病	5 (7.8%)
	慢性骨髄性白血病	2 (3.1%)
	骨髄異型性症候群 (MDS)	10 (15.6%)
	悪性リンパ腫	9 (14.1%)
	多発性骨髄腫	4 (6.3%)
	MDS+MM	1 (1.6%)
	再生不良性貧血	7 (10.9%)
	骨髄繊維症	1 (1.6%)
	不明	1 (1.6%)
化学療法	あり	46 (71.9%)
	なし	18 (28.1%)
造血幹細胞移植	あり	10 (15.6%)
	なし	54 (84.4%)

表2. 血小板輸血の効果 (全輸血)

輸血	5u	10u	p
回数	196	153	
トリガー値 ( $/\mu\text{L}$ )	2.12±1.20 (0.20~8.70)	2.56±1.70 (0.22~10.1)	0.007
血小板増加数 ( $/\mu\text{L}$ )	0.69±1.06 (-1.9~4.3)	1.16±1.44 (-1.80~5.00)	0.0008
CCI ( $/\mu\text{L}$ )	0.97±1.41 (-3.1~5.7)	0.77±0.98 (-2.5~3.2)	0.12
輸血間隔 (日)	2.70±1.79 (1~8)	2.86±1.70 (1~8)	0.40
PC 実単位数	6.13±0.95 (4.90-9.10)	12.16±1.13 (9.75-14.60)	<0.000001

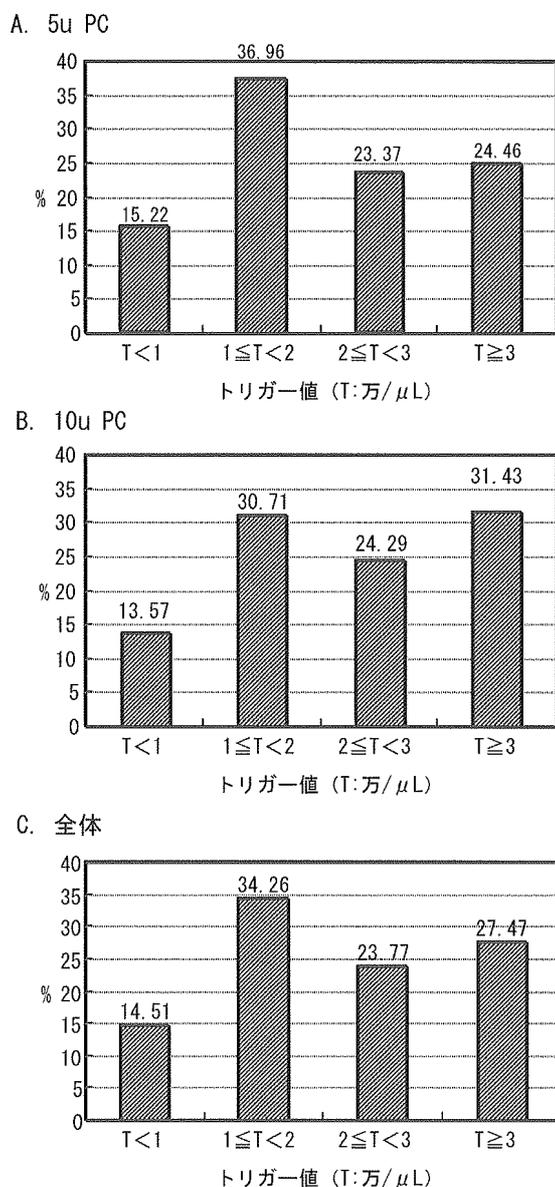
表3. 血小板輸血の効果 (トリガー値<2.0万/ $\mu\text{L}$ の輸血のみ)

輸血	5u	10u	p
回数	93	59	
トリガー値 ( $/\mu\text{L}$ )	1.25±0.46 (0.2~1.9)	1.17±0.47 (0.3~1.9)	0.25
血小板増加数 ( $/\mu\text{L}$ )	0.69±0.86 (-0.9~2.4)	1.59±1.43 (-1.60~5.00)	0.00004
CCI ( $/\mu\text{L}$ )	1.13±1.29 (-1.2~5.74)	0.95±1.03 (-2.54~3.24)	0.34
輸血間隔 (日)	2.77±2.02 (1~7)	2.51±1.67 (1~8)	0.41

表4. 血小板輸血の効果（トリガー値<math>1.0\text{万}/\mu\text{L}</math>の輸血のみ）

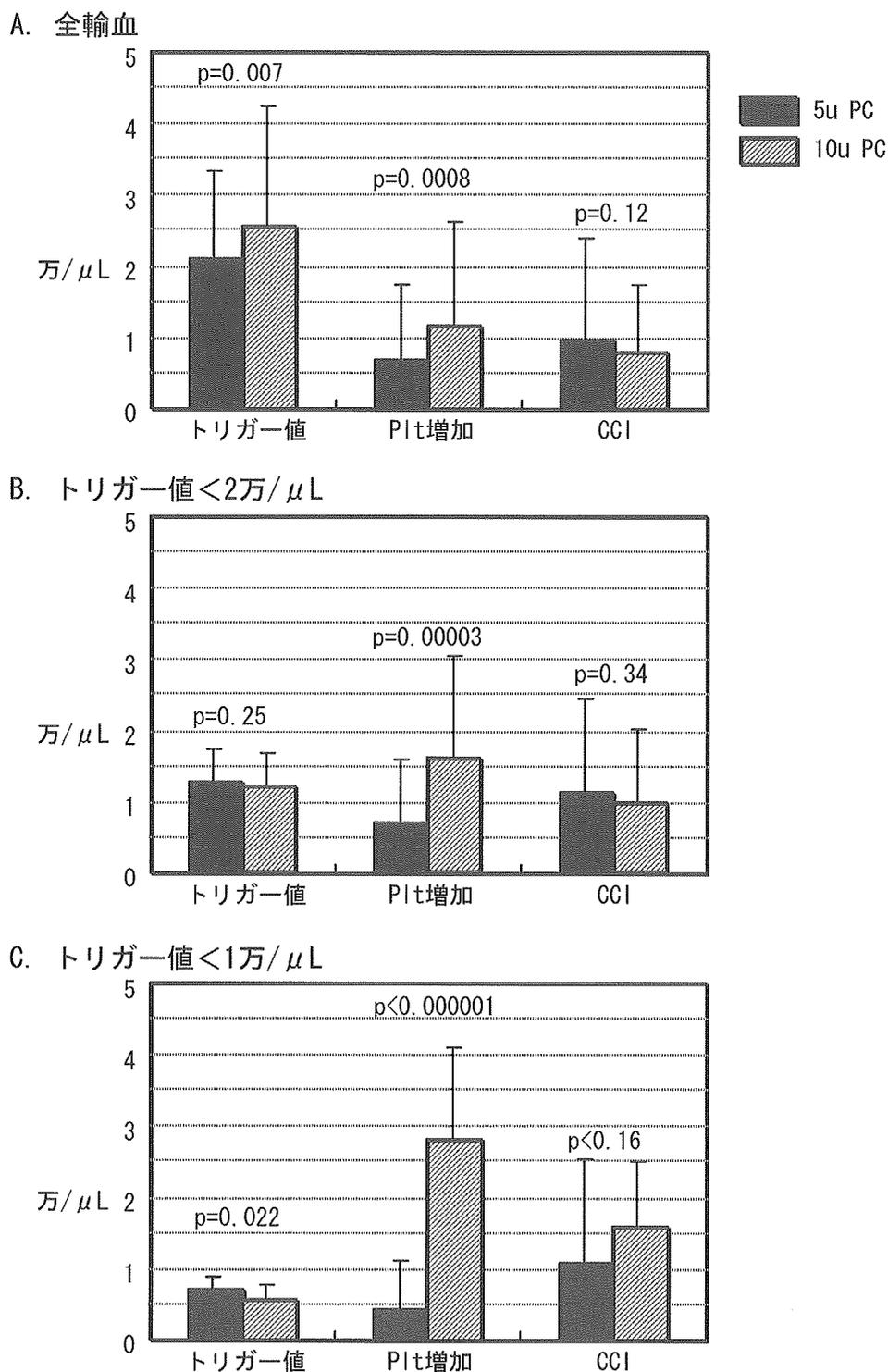
輸血回数	5u	10u	p
トリガー値 ( $/\mu\text{L}$ )	$0.69 \pm 0.19$ (0.20~0.90)	$0.55 \pm 0.19$ (0.30~0.80)	0.022
血小板増加数 ( $/\mu\text{L}$ )	$0.39 \pm 0.71$ (-0.5~2.2)	$2.79 \pm 1.28$ (0.95~5.00)	<0.000001
CCI ( $/\mu\text{L}$ )	$1.07 \pm 1.45$ (-0.75~5.74)	$1.58 \pm 0.90$ (0.23~3.24)	0.16
輸血間隔 (日)	$2.54 \pm 2.15$ (1~7)	$2.92 \pm 1.98$ (1~8)	0.56

図1. 血小板輸血トリガー値の分布



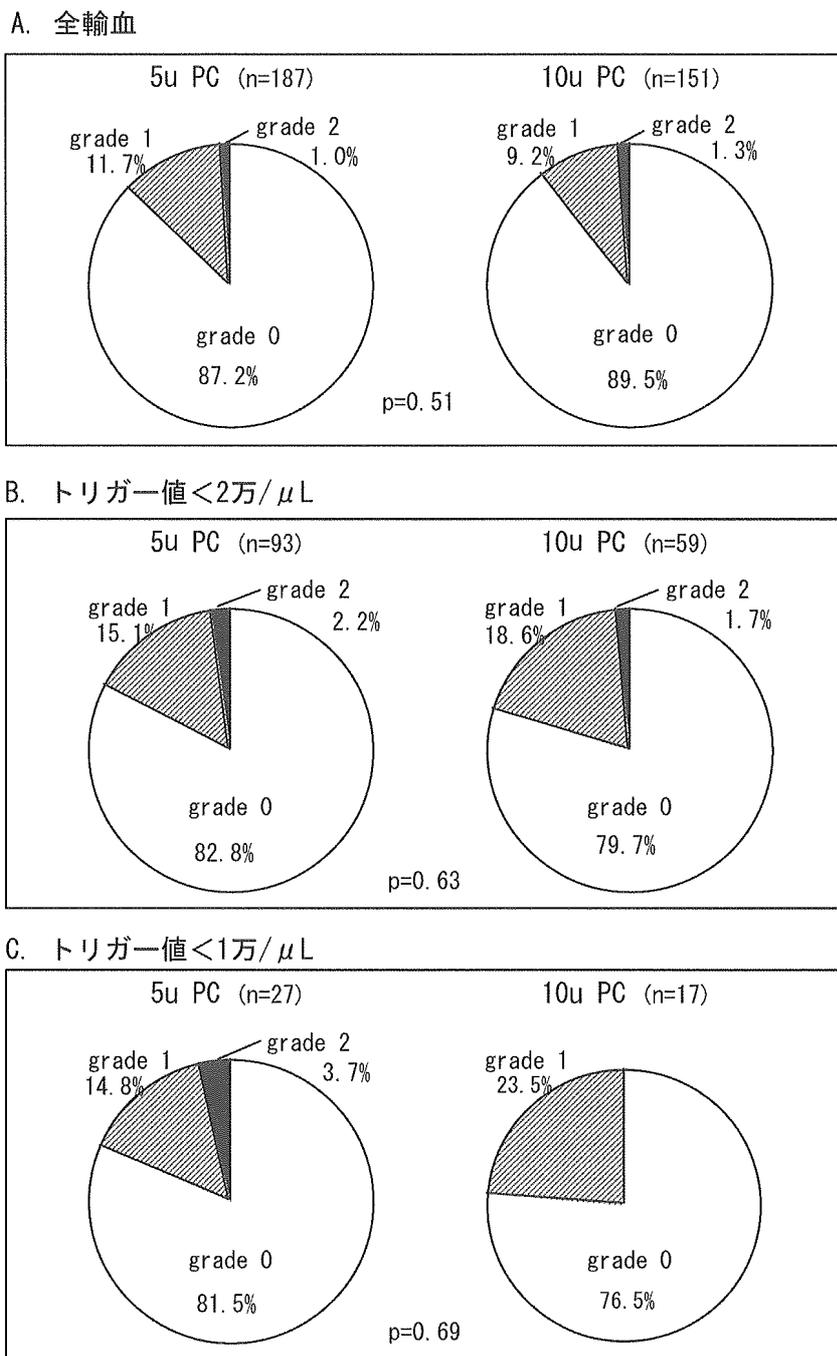
血小板輸血トリガー値の分布を示した。Aは5u PC、Bは10u PC、Cは両者を合わせたすべての血小板輸血のトリガー値の分布である。

図2. 5u PC輸血と10u PC輸血における血小板増加数とCCIの比較



Aは全輸血、Bはトリガー値2万/μL未満、Cはトリガー値1万/μL未満の場合について比較した。

図3. 5u PCおよび10u PC輸血における出血症状の比較



輸血1日後の出血症状をWHOの分類で評価し、その発生率を示した。Aは全輸血、Bはトリガー値2万/ $\mu$ L未満、Cはトリガー値1万/ $\mu$ L未満の輸血について比較した。5u PC輸血と10u PC輸血におけるgrade1以上の出血症状の発生率を比較し、 $\chi^2$ 検定を行い、各々p値を示した。

## 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（4版）

2003年1月4日初版作成

2003年10月1日改訂2版

2004年8月1日改訂3版

2005年8月1日改訂4版

平成17年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「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」班

### A. 目的

少子高齢化社会を迎え献血適格人口の減少と血液需要量の増加が予測される。したがって今後、輸血用血液の安定供給のためには献血者の確保とともに合理的な輸血療法に基づく輸血量の節減がますます重要な課題になると考えられる。なかでも血小板濃厚液（platelet concentrate: PC）は近年、使用量が増加する傾向があり、今後の安定供給のための対策が求められる。

現在、PC輸血の多くが血液疾患などにおける出血予防に用いられており、厚生省薬務局通達「血小板製剤の使用基準」（1995年）によれば、強力な化学療法では血小板値を $2 \times 10^9 / \mu\text{L}$ を、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群では $1 \times 10^9 / \mu\text{L}$ を保つようにPC輸血を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。しかし、欧米では出血予防のためのPC輸血の適応は全て $1 \times 10^9 / \mu\text{L}$ 以下という見解が一般的となっており<sup>2,4)</sup>、世界的には血小板輸血の節減の可能性が1990年代後半より報告されるようになった。

一方、1回の標準的なPC輸血量に関しては明確な規定がなされていない。我が国では、1回に15～20単位のPCが慣習的に使用される傾向から、近年では10単位が主流になりつつあるのが現状である。

1回のPC輸血量に応じ総輸血量が増加することから、1回の輸血量の節減は重要なことである。また、PCは輸血用血液の中でも比較的高価であり（5単位37,730円、10単位75,460円）、1回輸血量の節減は医療費節減にも寄与すると思われる。そこで、本研究では1回PCの輸血量を5単位にすることの可能性を検討する。

なお、日本赤十字社血液センターで供給が認可されているPCの単位数は1、2、5、10、15、20単位であり、1回のPC輸血量として5単位を用いることは既に認められていることであり、その選択は医師の裁量権の範囲と考えられる。本研究では血液疾患の出血予防を対象に一連の治療期間において1回5単位PCを主治医の判断のもとに使用し、その輸血

効果と有用性を調査し検討する。この時、週末など5単位にすることが困難と思われる場合は10単位以上のPC輸血を行い、同一症例において5単位PCと10単位以上のPCの輸血効果を比較検討する。

## B. 対象症例

1. 疾患：出血予防のためにPC輸血が適応となる白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、リンパ腫などの血液疾患で5日以上血小板減少が見込まれる症例。
2. 年齢：16歳以上。
3. 体重：40kg以上100kg未満
4. 除外症例：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、主治医が不相当と判断する場合。

## C. 方法

1. 5単位PC使用対象症例は主治医の判断で選択し登録する。
2. 血小板輸血の適応となる血小板値（トリガー値）は2万/ $\mu$ L未満を原則とし、下限は設けない。トリガー値の測定は血小板輸血当日の輸血前を原則とするが不可能な場合は前日でもよい。ただし、結果的に2万/ $\mu$ L以上で輸血が行われた場合もその結果は解析する。
3. 治療期間中のPCは全て5単位にすることは供給面などから考慮し困難なので、月～木曜日は5単位、金～日曜日は従来通りの輸血量（10単位以上）としてもよい。
4. 5単位製剤を依頼しても血液センターからの供給が困難な場合は10単位製剤を各施設で2分の1にしてもよい。この場合、無菌接続装置を用い閉鎖回路を保たなければならない。
5. 8日以上PC輸血を必要としない場合、あるいは化学療法後ですでに血小板が回復したと判断され次の化学療法に移行する場合は、その時点で1回分の調査を終了する。ただし、調査対象1回分のPC投与期間の最長は30日までとする。
6. PC輸血期間の患者血小板値、PC輸血の内容、赤血球輸血の量、出血症状、PC輸血効果に及ぼす因子（cyclosporine、FK506、amphotericine B、vancomycinなどの投与）を調査し症例登録調査票1に記録する。
7. 本研究に用いる臨床検査成績は通常の治療に必要な範囲内とし、特に本研究のための検査は行わない。
8. 赤血球輸血を行うHb値は通常的主治医の判断の範囲内とする。

## D. 評価点

### 1. 一次的評価点

PC輸血効果 (CCI)、輸血間隔、輸血回数、総輸血量。

CCIは輸血後24時間前後の値とし、以下の計算式で計算する。

CCI ( $\mu\text{L}$ ) =

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

輸血血小板総数は血液センターから情報を得て、血小板の実数で計算すること。

### 2. 二次的評価点

(1) 出血症状の出現状況。

出血程度の判定はWHOの基準\*による。

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)

(2) 赤血球輸血回数 (血小板減少期間) と輸血量。

(3) PC輸血のトリガー値と輸血回数。

## E. 倫理面への配慮とインフォームドコンセント (IC)

本研究で用いられる5単位PCは既に日本赤十字社血液センターで認可製造されており、その使用に関しては医師の裁量権の範囲と理解される。また、本研究のための特別な検査もないことからICは通常の輸血に必要なICでよいと考えられるが、倫理委員会に諮る必要があるか否かについて各施設の倫理委員会の意見を求め、必要との見解であれば倫理委員会に諮問する。

本研究にICが必要とされるならば添付された説明文書およびIC、あるいは施設の都合によりこれらを基本にして若干の調整をしたものを用いる。

## F. 研究期間および症例目標数

### 1. 研究期間

平成17年9月より平成18年2月。

### 2. 症例目標数

各施設5例以上。

G. 有害事象の発生時：主任研究者に速やかに報告し、研究の継続について関係者で討議する。

#### H. 参考文献

- 1) 厚生省薬務局:血小板製剤の使用基準.1994.
- 2) Contreras M: Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. Transfusion 1998 ;38 (8) :796-7.
- 3) Heckman KD, 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 1997 ;15 (3) :1143-9.
- 4) Rebullá P, et. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1997 ;337 (26) :1870-5.

#### I. 研究組織および緊急時の連絡先

##### 1. 研究班

平成17年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

「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」班

##### 2. 研究担当者

主任研究者

清水 勝 (杏林大学 検査医学)

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)

伊藤 国明 (国立がんセンター東病院)

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 眞由美 (東京都老人医療センター)

横田 朗 (千葉市立青葉病院 内科)

脇田 久 (成田赤十字病院 血液腫瘍科)