

血小板製剤の使用状況調査 報告書

—内科系：造血器疾患—

高本 滋 愛知医科大学附属病院 輸血部教授
加藤栄史 愛知医科大学附属病院 輸血部助教授

1：目的

近年、赤血球製剤および新鮮凍結血漿製剤（fresh frozen plasma: FFP）の使用量は、平成11年6月に策定された「血液製剤の使用指針」¹⁾及び「輸血療法の実施に関する指針」²⁾により適正使用がより一層推進され、減少傾向にある。しかしながら、血小板製剤の使用量については、ここ数年、年間800万単位前後を推移しているものの、今後、増加することが予想される。

この背景として、主に造血器腫瘍に対して行われてきた強力な化学療法が固形腫瘍の治療にも拡大されている事が考えられる。さらに、造血幹細胞移植においても、動員末梢血、臍帯血と移植細胞の多様化、また骨髄バンクや臍帯血バンクの整備により非血縁者間移植を含めた移植件数が増加する事も考えられる。一方、献血者数は昭和60年（約870万人）以降、順次減少し平成14年には約580万人まで減少した。この献血者数の減少は今後、血小板製剤の安定供給に支障を生じさせる可能性がある。すなわち、治療による血小板製剤の使用量が増加する反面、献血者数の減少による供給量の減少が予想される。このような需要と供給の不均衡、感染症、過誤輸血など輸血に伴う合併症を予防するためにも適正使用を推進することが急務と考えられる。

血小板輸血に関しては輸血開始となる血小板値（トリガー値）が国際的に低下する傾向にある³⁻⁵⁾。一方、本邦では平成6年7月に旧厚生省が策定した「血小板製剤の使用基準」（「使用基準」と略す）⁶⁾が輸血の基準となっており、欧米諸国よりトリガー値が高い傾向にある。この様に「使用基準」は策定後、約10年が経過した現在の輸血医学および国際的な動向と合致しない面もあり、血小板製剤の適正使用を推進するに当たり、今後、「使用基準」を改訂する必要があると考えられる。さらに、本邦では血小板製剤については前日までの予約制であることなどの理由から輸血基準値より高いトリガー値で輸血されている懸念がある。

本調査では、各医師の血小板製剤に対する輸血基準や臨床現場における血小

板製剤の使用実態を把握するため、内科系疾患として血小板製剤を多用している造血器疾患に焦点を絞り、各医師の輸血基準および血小板製剤の使用状況の調査を行った。最終的に、本調査結果を将来の血小板製剤の適正使用ガイドライン改訂への参考資料とすることを目的とした。

2：方法

調査方法は、旧厚生省中央薬事審議会適正使用調査会が作成した調査票を用いて、日本血液学会認定施設を対象に、施設に関する質問、造血器疾患における血小板製剤の輸血基準、シナリオ形式による具体的な輸血基準、および血小板輸血の実態についてアンケート形式にて調査した。血小板輸血の実態については、調査対象期間を平成12年1月1日～12月31日の1年間として、20歳以上の成人患者について、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群をA群、急性白血病、悪性リンパ腫で化学療法を施行した患者をB群、造血幹細胞移植を施行した患者をC群の3群に分けて調査した。

3：結果

1) 施設の概要に関するアンケート調査

本調査における回収率は297施設中76施設(25.6%)と必ずしも高率ではなかったが、全国から回答が寄せられ、都道府県別の大きな偏りは認められなかった。病床数については、400床以上の施設が過半数を占め、特に500床以上の施設が約40%(28施設)であった(表1)。これは造血器疾患という診断・治療において専門性を必要とする疾患が調査対象であり、さらに、調査対象施設が日本血液学会認定施設である事から中・大規模の施設が多数を占めたためと考えられる。造血器疾患の担当診療科における年間の血小板製剤使用量は、2000単位未満が約41%(28施設)に対し、5000単位以上が約46%(31施設)と多少の偏りが認められた(表2)。一方、血小板製剤を使用した造血器疾患の年間延べ患者数は「50人未満」の施設が約34%(22施設)と最も多く、残りの43施設は「50人」から「1000人以上」まで幅広く分布した(表3)。

2) 血小板製剤輸血の基準に関する調査

血小板製剤の適正輸血を推進する上で、まず血液内科医の輸血基準を把握することが重要であると考え、各種病型、病状について血小板輸血の基準を調査

した。本調査に回答した血液内科医の臨床経験年数は5年未満から20年以上と様々であり、経験年数による大きな偏りは認められなかった。(表4)。

急性白血病の寛解導入療法時での血小板輸血については、約1割の医師が「決まった頻度・量の血小板輸血を行う」と回答し、その内90%以上が週2~3回の頻度であり、1回の輸血単位数は約85%が10単位であった(表5)。一方、残りの約9割の医師は「検査成績・臨床症状を見ながら血小板輸血を行う」と回答し、その時の基準として血小板値2万/ μ L未満と回答した医師が約80%と大半を占めた(表5)。すなわち、化学療法時の血小板輸血の基準としては、血小板値が2万/ μ L未満で十分であるとの回答を得た。

再生不良性貧血および骨髄異形成症候群などの慢性的な血小板減少疾患についての血小板輸血の基準では、表6に示す様に、約70%の医師が出血症状により輸血の適応を判断し、その内、半数以上が血小板値1万/ μ L未満と回答した。

また、同種造血幹細胞移植時での血小板輸血では、約15%の医師が「決まった頻度・量の血小板輸血を行う」と回答し、その大半が10単位、週3回と回答した(表7)。一方、残りの約85%の医師は「検査成績・臨床症状を見ながら輸血を行う」と回答し、その場合の基準としては血小板値2万/ μ L未満と回答した医師が約79%と大半を占めた(表7)。従って、輸血基準値は血小板値2万/ μ L未満である事が示唆された。

白血病治療中での播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation, DIC)合併症例における血小板輸血では、「血小板値が2万/ μ L未満」が約35%、「血小板値が5万/ μ L未満+出血傾向」が約21%、「血小板値が2万/ μ L未満+出血傾向」が約19%、「血小板値が5万/ μ L未満」が約13%と回答が分れた(表8)。

3) シナリオ形式による調査

シナリオ形式による血小板輸血の基準に関する調査結果は、前述した血小板輸血の基準に関する調査とほぼ同様の結果が得られた。

症例1(表9)：重症再生不良性貧血での血小板輸血は、大量の鼻出血や内臓出血など明らかな出血症状が出現した時点で血小板輸血を施行すると回答した医師が約70%であり、定期的な血小板輸血を施行すると回答した医師は30%であった。すなわち、重症再生不良性貧血の場合、多くの医師は臨床症状を考慮して血小板輸血を施行すると考えられた。

症例 2 (表 10) : 白血病の治療において DIC などの合併症がない場合、血小板輸血の基準は血小板値 2 万/ μ L 未満であった。

症例 3 (表 11) : 造血幹細胞移植時の血小板輸血については、約 25%の医師が定期的であり、その大半が 10 単位、週 3 回であった。一方、残りの 75%の医師は臨床症状・検査成績を考慮して輸血を施行すると思われ、その場合の基準として血小板値 2 万/ μ L 未満であった。

症例 4 (表 12) : DIC による血小板減少に対して、約 75%の医師は FFP と血小板製剤の両方を使用すると回答し、FFP のみを使用すると回答した医師も 20%認められた。さらに、血小板輸血における目標値に関しては、2 万/ μ L 以上から 5 万/ μ L 以上までに回答が分散した。

4) 血小板輸血の実態調査

本調査にて回答を得た患者数及び血小板輸血件数は、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群の慢性的血小板減少疾患群 (A 群) が 184 人、794 件、白血病・リンパ腫に対して化学療法を施行した群 (B 群) が 356 人、1463 件、造血幹細胞移植を施行した群 (C 群) が 157 人、721 件であった。これらの患者及び血小板輸血の中で、抗血小板抗体・抗 HLA 抗体陽性の患者数、輸血件数は、A 群で 11 人 (6.0%)、55 件 (6.9%)、B 群で 4 人 (1.1%)、13 件 (0.9%)、C 群で 1 人 (0.6%)、5 件 (0.7%) に認められた (表 13)。ただし、今回の解析では、抗血小板抗体・抗 HLA 抗体による血小板輸血への直接的な影響を考慮して、抗血小板抗体陽性を除いた患者、血小板輸血 (A 群 : 173 人、739 件、B 群 : 352 人、1450 件、C 群 : 156 人、696 件) を解析対象とした。

A : 出血症状について (図 1)

出血症状の頻度・程度について、血小板製剤の申込日と輸血施行日とを比較した結果、各群とも差は認められなかった。また、各群間で比較した結果、A 群では約 60%、B 群では約 34%、C 群では約 17%に出血症状が認められ、A 群が B・C 群に比して多い傾向であった。これは、A 群が慢性的な血小板減少を来す疾患群であること、及び輸血のトリガー値が低いことなどに由来すると考えられた。ただし、出血症状を高率に認めた A 群を含めた全ての群において、出血症状の 8 割以上が WHO 分類の Grade 1 (Petechial)・Grade 2 (Mild blood loss) の軽微な出血症状であった。すなわち、本調査にて収集した解析対象の血小板輸血は、出血に対する止血を目的とした治療的輸血ではなく、殆どが出

血を予防するための予防的輸血と考えられた。

B：血液検査について

輸血申込日と輸血日における検査率を比較した結果、A、B 群では表 14 に示す様に、申込日での検査率が 90%以上であったのに対して、輸血日の検査率は約 74%と低率であった。一方、C 群に関しては、申込日及び輸血日の検査率がともに約 83%とやや低率であった。

C：申込日から輸血日までの間隔日についての輸血頻度

申込日と輸血日との間隔日での輸血頻度に関しては、予想外に申込当日輸血（間隔 0 日）が高率であり、約 40%であった。さらに、間隔 1 日が約 30%、間隔 2 日が約 13%であり、間隔 0 日を含めた間隔 2 日までの血小板輸血件数は約 85%と大多数を占めた。また、この傾向は各群間での相違は認められなかった（図 2）。

D：申込時・輸血時の平均血小板値

血小板輸血の大多数を占める間隔 0 日を含めた間隔 2 日までの平均トリガー値および申込時の平均血小板値を検討した。その結果、間隔 0 日でのトリガー値は A 群が 1.41 万/ μ L と高値であったが、B、C 群では各々 2.08 万/ μ L、2.1 万/ μ L と概ね輸血基準値に近い値であった（図 3）。ただし、3 群とも輸血基準値以上であり、さらに、内訳を詳細に検討した結果、図 3 に示す様に、A 群で約 60%、B、C 群で約 40%の輸血が輸血基準値より高い値で輸血されていることから、適正使用をさらに推進する必要があると考えられた。また、間隔 1 日、2 日における各群での平均トリガー値は各々 2.56 万/ μ L、3.15 万/ μ L、2.59 万/ μ L と高値であった（図 4）。内訳は図 4 に示すごとく、3 群とも約 70%の輸血が輸血基準値より高値で施行されていた。一方、間隔 1 日、2 日における血小板製剤の申込時での平均血小板値は A、B、C の各群でそれぞれ 2.22 万/ μ L、3.18 万/ μ L、3.62 万/ μ L であった（図 5）。これらの結果から、間隔 1・2 日のトリガー値が高値であることは申込時の血小板値が相対的に高いことが主因と考えられ、申込基準値の設定が必要と考えた。

E：申込基準値（申込日の血小板値）の設定

申込基準値の設定を試みるに当たり、まず、各輸血の申込日と輸血日との血小板値の差および間隔による血小板減少を算定した。その結果、表 15 に示す様に、A 群では、輸血基準値 1 万/ μ L 未満において、間隔 1 日が約 0.5 万/ μ L、間隔 2 日が 0.7 万/ μ L の減少を認めた。B 群では、輸血基準値 2 万/ μ L 未満に

において、間隔 1 日が 1.01 万/ μ L、間隔 2 日が 1.4 万/ μ L の減少を認めた。同様に、C 群でも輸血基準値 2 万/ μ L 未満において間隔 1 日が 0.87 万/ μ L、間隔 2 日：1.9 万/ μ L の減少を認めた。これらの結果から、申込基準値は A 群で間隔 1 日：1.5 万/ μ L 未満、間隔 2 日：2.0 万/ μ L 未満、B 群で間隔 1 日：3.0 万/ μ L 未満、間隔 2 日：3.5 万/ μ L 未満、C 群で間隔 1 日：3.0 万/ μ L 未満、間隔 2 日：4.0 万/ μ L 未満と算定した。

4：考察

1) 施設の概要に関して

本調査の回収率は 25.6% (76 施設) と低率であったが、病床数 400 床以上の中・大規模施設が過半数を占めた。これは造血器疾患という診断・治療において専門性を必要とする疾患が調査対象であり、さらに、調査対象施設が日本血液学会認定施設であることによると考えられた。また、血小板製剤を使用した造血器疾患の年間延べ患者数は「50 人未満」の施設が約 34% (22 施設) と最も多く、残りの 43 施設は「50 人」から「1000 人以上」まで幅広く分布した。同様に、造血器疾患の担当診療科における年間の血小板製剤使用量についても、2000 単位未満が約 41% (28 施設) に対し、5000 単位以上が約 46% (31 施設) と多少の偏りがあるものの幅広い使用量が認められた。この様に、年間の延べ患者数及び血小板使用量について、施設間での格差が認められ、特異的な施設への偏りは殆ど認められなかった。このことから、本調査結果は回収率が低いものの、本邦での造血器疾患を診療している施設全般を反映していると推察される。

2) 血小板製剤の輸血基準

血小板製剤の適正輸血を推進するには、輸血の適応を判断するための輸血基準を策定し、その基準を遵守することが重要と考えられる。血小板製剤の輸血基準は「使用基準」⁶⁾ に、再生不良性貧血・骨髄異形成症候群などの慢性的血小板減少疾患に対して血小板値が 5 千～1 万/ μ L、白血病・悪性リンパ腫などの造血器腫瘍での化学療法において血小板値を 2 万/ μ L 以上に維持すること、造血幹細胞移植では血小板値を 2 万/ μ L 以上に維持すること、DIC では血小板値が 5 万/ μ L 以下に低下した時となっている。本調査でも、担当医の意識としては「使用基準」に準じた形で、輸血基準の血小板値が再生不良性貧血・骨髄

異形成症候群で1万/ μ L未満、白血病・悪性リンパ腫に対する化学療法および造血幹細胞移植では共に2万/ μ L未満が適切との回答が得られた。しかし、国際的な傾向として、供給状況、感染症などの輸血副作用やコストを考慮して、化学療法や造血幹細胞移植による出血予防のための血小板輸血基準は血小板値1万/ μ L以下という見解が一般的になってきている³⁻⁵⁾。また、輸血基準を血小板値2万/ μ L以下から1万/ μ L以下へ下げた場合、比較臨床試験にて臨床的な安全性が確認されている³⁻⁵⁾。本邦でも、今後、血小板の輸血基準を血小板値2万/ μ L以下から1万/ μ L以下へ是正する必要があると考えられる。

3) 実態調査に関して

血小板製剤の輸血基準に関して、今回の調査結果から、「使用基準」が多く血液内科医に認知されていることが示唆された。ただし、清水⁷⁾や倉田⁸⁾はこの輸血基準値より高いトリガー値で輸血された件数が約30%から50%に認められたことを報告している。本調査では輸血申込日と輸血日との間隔によるトリガー値を比較検討したが、図3に示すごとく、間隔0日すなわち当日輸血での平均トリガー値はA群が1.41万/ μ Lと高値であったが、B、C群では各々2.08万/ μ L、2.1万/ μ Lと概ね輸血基準値に近い値であった。ただし、A群で約60%、B、C群で約40%が輸血基準値より高いトリガー値で輸血された。さらに、間隔1日、2日群での平均トリガー値はA群が2.56万/ μ L、B群が3.15万/ μ L、C群が2.59万/ μ Lと高値であった(図4)。この様に高いトリガー値で輸血される原因としては、(1)出血などの臨床症状の影響、(2)不適正な血小板輸血、(3)予約制に伴う血小板減少率の過大評価が考えられる。

造血器疾患は血小板減少、DICなどの原因により出血症状を来し易い疾患である。本調査でも、A群、B群、C群の各々60%、34%、17%に出血症状が認められた(図1)。ただし、出血症状の80%以上が皮下出血、鼻出血(WHO分類でgrade1・2)などの軽微な出血症状であり、止血を目的とした治療的血小板輸血を要する出血症状は極少数例であった(図1)。これらの結果から、大多数の血小板輸血は予防的輸血であり、出血症状などのために輸血基準値より高い値で血小板輸血が行われた可能性は低いと考えられた。

間隔0日に関しては、A群で60%、B、C群で40%の輸血が高いトリガー値で輸血された。要因として、前述の様に出血等の臨床症状による可能性は低く、単なる不適正輸血と考えられた。この様な不適正輸血を減少させる事は輸血副作用の減少、供給量の確保および医療コスト削減の面で有用であり、さらに、

国際的なトリガー値（1万/ μ L未満）への移行の布石となると期待される。

欧米諸国と異なり本邦では、原則として、血小板製剤は前日までの予約制であり、輸血日と申込日が異なる。そのため、臨床医は輸血日の血小板値ではなく、申込日の血小板値を基に輸血適応を判断していると推察される。実際、本調査でも、輸血日の検査率が75%に対して、申込日の検査率が90%と高いことから推察できる。しかしながら、これまで血小板製剤申込日における基準がなく、臨床医の経験を基に血小板値の変動を予測し申込をしている。その結果、図5に示す如く、申込日平均血小板値はA、B、Cの3群で各々2.22万/ μ L、3.18万/ μ L、3.62万/ μ Lと相対的に高く、これに伴いトリガー値も基準値より高い値であった。この様に、予約制に伴う血小板減少率の過大評価が一因と考えられた。従って、血小板製剤の適正使用を推進するには申込基準値を設定する必要があると考えられた。

そこで、我々は各輸血の申込日と輸血日との血小板値の差および間隔による血小板減少を算定して申込基準値の設定を試みた。各輸血の申込日と輸血日との血小板値の差および間隔による血小板減少の算定に関しては、化学療法後や造血幹細胞移植後における造血能の回復による血小板増加などの影響を最小限にするため、輸血基準値に適合した輸血のみで算定を行った。その結果、申込基準値は、A群で間隔1日：1.5万/ μ L未満、間隔2日：2.0万/ μ L未満、B群で間隔1日：3.0万/ μ L未満、間隔2日：3.5万/ μ L未満、C群で間隔1日：3.0万/ μ L未満、間隔2日：4.0万/ μ L未満と算定した。この様に申込基準値を設定することにより予約制に伴う血小板減少率の過大評価を是正できる可能性があり、その結果、血小板製剤の適正使用の推進につながることを期待される。ただし、この設定は後方視的な試験にての検討であり、臨床的有用性及び安全性について、前方視的な試験にて検討する必要がある。

5：まとめ

- 1) 本調査の回収率は26%（76施設）と低率ではあったが、各施設での血小板製剤の使用量および使用延べ患者数から、本邦での造血器疾患を診療している施設全般を反映していると推察された
- 2) 血小板製剤の輸血基準に関して、血液内科医に対するアンケート調査から、「使用基準」が多くの血液内科医に認知されていることが示唆された。
- 3) 実態調査から、血小板輸血のトリガー値は意外に高値であり、予約制に

伴う血小板減少の過大評価が一因と考えられた。今後、適正使用を推進するには申込基準値を設定し、前方視的な試験にて検討する必要がある。

参考文献

- 1) 厚生省医薬安全局：血液製剤の使用指針。血液製剤の使用にあたって。pp2-22, 1999
- 2) 厚生省医薬安全局：輸血療法の実施に関する指針。血液製剤の使用にあたって。pp33-46, 1999
- 3) Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gulgliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G: The threshold for prophylactic platelet transfusion in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 337: pp1870-5, 1997
- 4) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS, Strauss RG, Jones MP, Burns CP: 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: pp1143-1149, 1997
- 5) Contreras M: Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. *Transfusion* 38: pp796-797, 1998
- 6) 厚生省医薬安全局：血小板製剤の使用基準。血液製剤の使用にあたって。pp23-32, 1999
- 7) 清水勝：厚生科学特別研究「採血基準の改定と血液製剤の適正使用に関する研究」平成 13 年度報告書、2002
- 8) 倉田義之：血液疾患における輸血と輸血副作用。臨床血液、第 43 巻、2 号、pp76-79、2002