

「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」作成のお知らせ

平成 xx 年 x 月 x 日

一般社団法人日本輸血・細胞治療学会

会員各位

一般社団法人日本輸血・細胞治療学会

血小板製剤の使用指針に関するタスクフォース委員長 高見 昭良

ガイドライン委員長 松本 雅則

厚生労働科学研究費補助金事業

「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」代表 松下 正

血小板製剤は出血予防・治療に汎用されています。一方、副反応の恐れがあり、アナフィラキシーや輸血関連急性肺障害など重篤な合併症もあり得ます。免疫性血小板輸血不応を来すこともあります。したがって、血小板製剤の使用は適時かつ最少にとどめる必要があります。今回日本輸血・細胞治療学会が中心となり、「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」を作成致しました。本ガイドラインでは、血小板製剤使用の有用性と適応に関する文献に基づき推奨度を定め、解説を加えました。会員各位におかれましては、本ガイドラインを通じ血小板製剤の使用適応に対する理解が深まり、適正使用の推進にお役立ていただけますと幸いに存じます。

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用 ガイドライン

日本輸血・細胞治療学会

(2016 年 10 月 26 日試案)

内容

推奨一覧	4
CQ1 がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか.....	4
CQ2 造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか.....	5
CQ3 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか 5	
CQ4 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか....	5
CQ5 血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか....	5
CQ6 ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか	6
CQ7 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか.....	6
CQ8 活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか.....	6
はじめに	6
ガイドラインの作成目的.....	7
作成の経緯	7
作成委員.....	8
開示すべき COI と分担した役割	9

作成方法.....	10
CQ 一覧	11
文献収集状況.....	11
公開と改訂	12
資金と利益相反	12
血小板製剤の種類.....	12
濃厚血小板製剤の効果	13
血小板輸血トリガー値 vs. 血小板輸血ターゲット値.....	13
研究報告に基づくエビデンスの限界	14
WHO 基準による出血グレード (WHO 出血グレード)	14
CQ の取り下げ.....	15
CQ1 がん・造血器悪性腫瘍、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか	15
推奨.....	15
解説.....	16
CQ2 造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか	19
推奨.....	19
解説.....	19
CQ3 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか	20
推奨.....	20
解説.....	20
CQ4 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか	23
推奨.....	23
解説.....	23

CQ5	血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか.....	24
	推奨.....	24
	解説.....	24
CQ6	ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか .	25
	推奨.....	25
	解説.....	25
CQ7	免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか.....	26
	推奨.....	26
	解説.....	26
CQ8	活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか.....	28
	推奨.....	28
	解説.....	28
	文献	30

推奨一覧

CQ1 がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家造血幹細胞移植、同種造血幹細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか

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（2C）。ただし、患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応する（2D）。

がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血は予防的に行う（2C）。

CQ2 造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか

造血不全における血小板輸血トリガー値は 5 千/ μ L とする (2D)。

CQ3 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか

中心静脈カテーテル挿入：中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ μ L 未満の場合、挿入前に血小板数 2 万/ μ L 以上を目指し血小板輸血を行う (2D)。

腰椎穿刺：腰椎穿刺前の血小板数 5 万/ μ L 以下の場合、穿刺前に血小板数 5 万/ μ L 超を目指し血小板輸血を行う (2D)。

外科手術：外科手術前血小板輸血トリガー値を 5 万/ μ L とし、止血が確認されるまで血小板数 5 万/ μ L を維持する (2D)。

CQ4 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

血小板輸血による血小板増加効果は限定的で、予防的血小板輸血の適応はない (2D)。活動性の出血や手術に際しては適応となるが、ステロイドや免疫グロブリンなど特発性血小板減少性紫斑病の治療を開始した上での使用を考慮する。

CQ5 血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

予防的血小板輸血は避けるべきである (2C)。活動性出血の現有や外科的処置時は禁忌ではないが、安全性が確認されていないため、血栓症の発症、増悪に注意しつつ慎重かつ最小限におこなうべきである。

CQ6 ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか

ヘパリン起因性血小板減少症は疾患の特性上、出血をきたすことはほとんどないため、予防的血小板輸血は避けるべきである（2D）。活動性の出血および出血リスクの高い手術に際しては考慮して良い。

CQ7 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか

血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の補正血小板増加数 corrected count increment (CCI) が低値の場合、免疫性血小板輸血不応を疑う（2C）。免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA 抗体の有無を調べる（2C）。HLA 抗体が陽性の場合、HLA 適合血小板製剤を用いる（1C）。HLA 適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後、16 時間から 24 時間後の CCI を測定し、臨床的有効性を評価する（1C）。

CQ8 活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか

活動性出血を認める場合、血小板数 5 万/ μ L 以上の維持を目標に血小板輸血を行う（2D）。外傷性頭蓋内出血の場合、血小板数 10 万/ μ L 以上の維持を目標に血小板輸血を行う（2D）。

はじめに

ガイドラインの作成目的

血小板製剤の使用目的は、血小板減少または血小板機能異常による出血予防（予防的血小板輸血）と出血治療（治療的血小板輸血）である(厚生労働省 2012)。血小板減少患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療において、血小板製剤の有効性は高い。一方、血小板製剤は副反応を来す恐れがあり、発熱や蕁麻疹のみならず、アナフィラキシーや輸血関連急性肺障害など重篤な合併症も生じうる。血小板輸血の繰り返しにより同種抗体が誘導され、免疫性血小板輸血不応に陥る可能性もある。したがって、血小板製剤は、必要に応じ適切に使用すべきと同時に、最少にとどめる必要がある。さらに、血小板製剤は献血者の厚意に基づく貴重な薬剤であり、有効期限も短い。特に、安易な考えで不必要な血小板製剤を発注し廃棄処分に至らしめる行為は厳に慎むべきである。

厚生労働省が輸血医療の安全対策向上と適正使用推進を図るため作成した「血液製剤の使用指針」(厚生労働省 2012)の実用性は高く、実臨床で汎用されている。今回日本輸血・細胞治療学会が中心となり、血小板製剤がさらに適切かつ適正に使用されるように、「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」(以下「本ガイドライン」)を作成し、科学的根拠（エビデンス）に基づく推奨度を定めた。本ガイドラインの使用にあたり、注意点を4つあげる。(1) 本ガイドラインは臨床試験結果のエビデンスを示したものに過ぎず、例外なく全患者・全臨床病態に当てはまることは保証されない。(2) エビデンスが著しく不足している clinical question (CQ) や臨床病態の推奨度はあえて示していない。(3) 本ガイドラインは血小板製剤使用時に参考となる推奨度・情報を含むが、その遵守は拘束されない。個々の患者や臨床病態に応じ、総合的・弾力的に判断されるべきである。(4) したがって、本ガイドラインに記載された血小板製剤使用法の遵守の有無により、法的責任が医療担当者や本ガイドラインに及ぶものではない。

作成の経緯

本ガイドライン作成は、2012年11月日本輸血・細胞治療学会「指針改訂検討委員会」として開始され、2013年同学会「ガイドライン委員会」分科会の「血小板製剤の使用指針に関するタスクフォース」、厚生労働省科学研究費補助金事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドライン作成等に関する研究」に引き継がれた。血小板製剤の使用指針に関するタスクフォース委員は、その専門性を鑑み、2013年5月日本輸血・細胞治療学会理事会において選出・承認された。

作成委員

日本輸血・細胞治療学会

「指針改訂検討委員会」

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

厚生労働科学研究費補助金事業

「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」

代表 松下 正 名古屋大学

日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会

担当理事 米村 雄士 熊本大学

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

血小板製剤の使用指針に関するタスクフォース

委員長 高見 昭良 (旧)金沢大学(2012.11-2014.2) (現)愛知医科大学(2014.3-)

委員 緒方 正男 大分大学

委員 (2015.5 より) 藤井 伸治 岡山大学

委員 羽藤 高明 愛媛大学

委員 久富木 庸子 宮崎大学

委員 (2015.5 より) 水田 秀一 (旧)藤田保健衛生大学(2015.5-2016.3) (現)
豊橋医療センター(2016.4-)

委員 (2015.5 まで) 河野 武弘 大阪医科大学

委員 (2015.5 まで) 松崎 浩史 日本赤十字社

協力者（2015.5 より） 富山 佳昭 大阪大学

開示すべき COI と分担した役割

松本 雅則：講演料（旭化成ファーマ（株））、奨学寄付金（中外製薬（株）、バイエル薬品（株））

松下 正：講演料（バクسالタ（株）、ノボノルディスクファーマ（株）、バイオジェンアイデックジャパン（株））、受託研究費（バイエル薬品（株））、奨学寄付金（バクسالタ（株）、帝人ファーマ（株）、ノボノルディスクファーマ（株）、化学及血清療法研究所（一財））

米村 雄士：講演料（日本血液製剤機構（一社）、アレクシオンファーマ（株）、ノバルティスファーマ（株）、サノフィ（株））、受託研究費（アレクシオンファーマ（株））
奨学寄付金（中外製薬（株）、日本血液製剤機構（一社））

高見 昭良：奨学寄付金（協和発酵キリン（株）、中外製薬（株）、ファイザー（株）、ブリストル・マイヤーズ（株））

緒方 正男：なし

藤井 伸治：なし

羽藤 高明：講演料（ノボノルディスクファーマ（株））

久富木 庸子：なし

水田 秀一：なし

河野 武弘：なし

松崎 浩史：講演料（）、講演料・指導料（）、講演料・原稿料（）、奨学寄付金（）、委員謝礼（）

富山 佳昭：講演料（ノバルティスファーマ（株）、協和発酵キリン（株））、顧問（シスメックス（株））

	総括	資金 獲得	CQ 設定	一次 文献	二次 文献	担当 CQ	推奨・解 説作成	推奨 決定
--	----	----------	----------	----------	----------	----------	-------------	----------

				選択	選択*			
松本 雅則			○					○
松下 正		○	○	○	○			○
米村 雄士								○
高見 昭良	○		○	○	○	1, 3, 7, 8	○	○
緒方 正男			○	○	○	1, 3	○	○
藤井 伸治				○	○	4-7	○	○
羽藤 高明			○	○	○	2, 8	○	○
久富木 庸子			○	○	○	3	○	○
水田 秀一				○	○	1		○
河野 武弘			○	○				
松崎 浩史			○					
富山 佳昭					○			○

*ハンドサーチ文献の追加を含む。

作成方法

厚生労働省「血液製剤の使用指針」(厚生労働省 2012)に基づき、CQ が設定された。1995-2014 年における血小板製剤使用に関する国内外の論文 7,871 件より検索され、975 件が一次選択された。それ以外の重要論文や推奨度・解説作成に必要な論文(2015 年以降の発表論文を含む)は、ハンドサーチ文献として追加され、各 CQ に対するエビデンスレベルと推奨グレードは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」(福井次矢 and 山口直人 2014)に準じて決定された。本ガイドラインでは、CQ ごと作成委員が任命され、タスクフォース委員長が総括した。

CQ 一覧

CQ1 がん・造血器悪性腫瘍、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ2 造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ3 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ4 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ5 血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ6 ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ7 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか

CQ8 活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか

文献収集状況

ソース	検索開始年	検索による文献ヒット件数	一次選択による採択文献数
MEDLINE	1995	3,557	832
Cochrane	1995	1,449	34
医中誌	1995	2,865	109

各 CQ で検索した文献のうち重要なものを掲載した。作成した試案は、タスクフォース内で査読を行いブラッシュアップした。学会ウェブページでパブリックコメントを求め、修正した後最終版とする。

エビデンスレベル・推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」（福井 次矢 and 山口直人 2014）に準じ、「1：強く推奨する」「2：弱く推奨する（提案する）」の 2 通りで提示した。推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記した。

- A（強）：効果の推定値に強く確信がある。
- B（中）：効果の推定値に中等度の確信がある。
- C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である。
- D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない。

公開と改訂

本ガイドラインは、日本輸血・細胞治療学会誌と学会ウェブページ上で公開する。その後科学的エビデンスの蓄積に従い適宜改訂の予定とする。

資金と利益相反

本ガイドライン作成の資金は、厚生労働科学研究費補助金事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」（代表 松下 正）により得られた。本ガイドラインの内容は、特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業との利害関係はない。作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告し、COI 委員会はこれらが利益相反に抵触しないと確認した。

血小板製剤の種類

血小板輸血には、輸血後移植片対宿主病を防ぐため照射済み（Irradiated: Ir）の、保存前白血球除去された（leukocyte reduced: LR）製剤（platelet concentrates: PC）を用いる（Ir-PC-LR）。医療施設が日本赤十字社より未照射製剤（PC-LR）を購入し、医療施設内で照射後に用いられることもある。国内の PC は全て LR 製剤で、1 単位あたりの白血球数は 1×10^6 個以下である。Ir-PC-LR には、1 単位製剤（7,836 円、20 mL：2016 年 9 月 1 日現在。以下同。）、2 単位製剤（15,671 円、40 mL）、5 単位製剤（39,900 円、100 mL）、10 単位製剤（79,478 円、200 mL）、15 単位製剤（119,204 円、250 mL）、20 単位製剤（158,938 円、250 mL、容量は 15 単位と同じ）がある。抗 HLA 産生に伴う血小板輸血不応への対応として、HLA 適合ドナーから採取した製剤（Ir-PC-HLA-LR）があり、規格は 10 単位（95,547 円）、15 単位（143,138 円）、20 単位（190,543 円）がある（基準容量は Ir-PC-LR と同じ）。濃厚血小板製剤の有効期限は、献血で採取さ

れた日を1日目として4日目の24時までであり、「採取4日（96時間）後」でないことに注意する。なお、血小板輸血後の難治性アレルギー反応の予防として、洗浄血小板製剤が用いられる。洗浄血小板製剤の有効期限は通常洗浄日を1日目として2日目の24時までである。濃厚血小板製剤は、使用するまで水平振盪機で攪拌しながら室温保存する。

濃厚血小板製剤の効果

濃厚血小板製剤10単位には、 2×10^{11} 個以上 3×10^{11} 個未満の血小板が含まれる。濃厚血小板製剤1単位は全血200 mLに含まれる血小板数に相当し、血小板数10-15万/ μ Lから算出すればよい。濃厚血小板製剤を投与すると3分の1は脾臓で捕捉され破壊される。したがって血小板数増加は、 $\text{輸血血小板総数} \div \text{循環血液量} \times 2 \div 3$ で概算できる。循環血液量を体重の7%として、濃厚血小板製剤を10単位輸血すると、 $200 \div \text{体重[kg]}$ （万/ μ L）の血小板数増加が期待できる。たとえば、患者体重50 kg、術前血小板数2万/ μ L、血小板輸血トリガー値（後述）5万/ μ L、予定手術時間3時間、内視鏡的胆嚢切除術とする。濃厚血小板輸血10単位輸血すれば、 $200 \div 50 = 4$ 万/ μ L、6万まで増加が期待できる。したがって、手術直前（通常は1時間前に輸血が終わるように）に濃厚血小板を10単位輸血すればよい。なお、血小板濃厚液10単位には不安定な凝固因子を除き新鮮凍結血漿2.5単位に相当する凝固因子活性が含まれている。

血小板輸血トリガー値 vs. 血小板輸血ターゲット値

予防的血小板輸血における目標血小板数には、従来、トリガー値（下回れば輸血）とターゲット値（下回らないように輸血する）の考えがある。目標血小板数が一定ならば、後者は血小板輸血使用量が増える可能性が高い。実臨床ではこれまで両者の区別は曖昧であった。これまでの報告を網羅的に検討したところ、今回重視した6 RCT（ランダム化比較試験）（Heckman, *et al* 1997, Heddle, *et al* 2009, Rebulla, *et al* 1997, Slichter, *et al* 2010, Stanworth, *et al* 2013, Wandt, *et al* 2012）を含むエビデンスレベルの高い研究報告は原則として「トリガー値」を前提に行われていることがわかった。これらのほぼ全てが海外で実施されていること、国内外の血小板輸血供給事情を勘案しても、「ターゲット値」を目標血小板数に採用する合理的理由はなく、本ガイドラインは「トリガー値」を採用することとした。ただし、(1) 国内の血小板製剤発注は多くが予約制で製剤発注日の製剤入手が保証されないこと、(2) 連休が多く、一定の間隔で血小板数を測

定することがしばしば困難になること、(3) 遠隔地でも一定の血小板輸血需要があることなども考慮する必要がある。そこで、血小板数が目標血小板数を下回ってから始めて血小板製剤を発注し、同日に血小板輸血を行う本来の血小板輸血トリガー値にこだわらず、血小板数の推移などからトリガー値を下回る日を予測し血小板製剤を予約・発注する「予想血小板輸血トリガー値」の考えも許容することとした。

研究報告に基づくエビデンスの限界

血小板輸血の方法と重大アウトカムの死亡率との関連が示されれば、本ガイドラインの推奨度は高まると期待されるが、そのような研究報告は少ない。今回最も参考とした4 RCT(Heckman, *et al* 1997, Rebulla, *et al* 1997, Stanworth, *et al* 2013, Wandt, *et al* 2012)は全て、血小板輸血の方法（血小板輸血トリガー値の比較など）と死亡率を含めたアウトカムとの関連を検討しているが、活動性出血、発熱、凝固障害など、出血を来しやすい患者が除かれていることに留意すべきである。

WHO 基準による出血グレード（WHO 出血グレード）

今回、国内外の臨床試験で汎用されている WHO 基準による出血グレード（WHO 出血グレード）（下記）(Estcourt, *et al* 2013, Kaufman, *et al* 2015, Miller, *et al* 1981)をアウトカム評価に重視した。WHO 出血グレードと実臨床における有用性との関連を検証した研究報告はみられなかったが、本ガイドラインで採用した5 RCT(Heddle, *et al* 2009, Rebulla, *et al* 1997, Slichter, *et al* 2010, Stanworth, *et al* 2013, Wandt, *et al* 2012)が WHO 出血グレードでアウトカムを評価していることを重視した。

WHO 出血グレード

グレード	出血
0	出血なし
1	軽い出血（点状出血、紫斑、尿潜血、便潜血、経血増加 など）
2	相当の出血、赤血球輸血必要量は増えない（鼻出血、肉眼的血尿、吐血 下血 など）

3	相当の出血、1 日 1 単位以上の赤血球輸血が必要（巨大血腫、持続出血など）
4	生命を脅かす出血（出血性ショック、臓器出血、頭蓋内出血、心嚢内出血、肺出血 など）

CQ の取り下げ

下記 CQ は、エビデンスなど慎重に評価された結果、二次文献選択後取り下げられた。これら以外の **8 CQ** についてエビデンスレベル・推奨度が示された。

「血小板輸血実施時の出血症状評価に WHO 出血グレードを用いてよいか」

「血小板輸血における目標血小板数は、ターゲット値かトリガー値か」

「播種性血管内凝固症候群における血小板輸血はどのように行うべきか」

「血小板機能異常（抗血小板薬など薬剤性を含む）における血小板輸血はどのように行うべきか」

CQ1 がん・造血器悪性腫瘍、自家・同種造血幹細胞移植における 血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

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（2C）。ただし、患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応する（2D）。

がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血は予防的に行う（2C）。

解説

本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、成人急性白血病（急性前骨髄球性白血病を除く）患者に対する寛解導入化学療法後の血小板輸血トリガー値「1 万/ μ L vs. 2 万/ μ L」を比較した 2 RCT(Heckman, *et al* 1997, Rebulla, *et al* 1997)の結果を最重視した。1 万/ μ L 群において血小板輸血量は有意に減少したが、全出血率、重大出血率、出血死亡率、赤血球輸血必要量に有意な差はみられなかった。施設別に血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L と 2 万/ μ L で振り分けた施設ランダム化臨床試験(Wandt, *et al* 1998)においても、同様の結果がえられた。急性前骨髄球性白血病と FAB 分類上 L3 を除く急性白血病患者 95 例を対象とした国内の後方視研究(岡智子, *et al* 2009)において、寛解導入療法時の血小板輸血トリガー値を 2 万/ μ L から 1-2 万/ μ L としても、出血リスクは高まることなく、血小板輸血量は減少した。SR（システマティックレビュー）(Kumar, *et al* 2015)の結果も、これらに合致している。ただし、(1) 血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L と 2-3 万/ μ L を比較した SR のメタ解析(Estcourt, *et al* 2012a)において、出血死亡率に関する前者の相対危険度 2.67、95%信頼域が 0.11-64.91 と、重大アウトカムのエビデンスが弱いこと、(2) 国内のエビデンスが著しく不足していることを考慮し、推奨度は 2C（実施を提案するが、エビデンスは限定的）にとどめた。なお、急性前骨髄球性白血病については後述する。

SR(Estcourt, *et al* 2012a)において、自家造血細胞移植患者の出血リスクは、寛解導入療法中の白血病患者や同種造血細胞移植患者より低いと報告されている（相対危険度 0.73、95%信頼域 0.65-0.82）。したがって、自己造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値を、寛解導入療法中の白血病患者より高くする合理的理由はなく、自己造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値も 1 万/ μ L を提案する。

同種造血細胞移植患者を対象に血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L (79 例) と 3 万/ μ L (87 例) を比較した RCT が一つ(Diedrich, *et al* 2005)あり、移植後転帰、全出血率、重大出血率、赤血球輸血量に有意差はなかった。出血死亡はどちらにもみられなかった。前者で血小板輸血総数は有意に減少した。二つの SR(Estcourt, *et al* 2012a, Kumar, *et al* 2015)において、出血リスクの観点から、寛解導入療法中の白血病患者と同種造血幹細胞移植患者は同等と考えられている。以上から、同種造血細胞移植においても血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L を提案する。ただし、骨髄移植後 100 日以内に出血リスクが有意に高まることを後方視的に示した報告(Friedmann, *et al* 2002)がある。実際に、同種移植では血小板輸血トリガー値を高めに設定する症例が化学療法後より多いと報告されている(Rioux-Masse, *et al* 2013)。同種移植の場合、臓器障害や感染症、発熱など合併症が多く、後述の理由から経験的に血小板輸血トリガー値が高めに設定されやすい可能

性は否定できない。いずれにせよ、同種移植患者における血小板数のトリガー値は、患者状態や医療環境を特に慎重に考慮し、総合的に判断すべきである。

推奨度の根拠となった報告の多くが欧米を中心に海外で実施されているため、国内と海外の血小板輸血環境の違いに十分留意する。具体的には、(1) 国内の血小板輸血製剤発注は多くが予約制で製剤発注日の製剤入手が保証されないこと、(2) 連休が多く、一定の間隔で血小板数を測定することがしばしば困難になること、(3) 遠隔地でも一定の血小板輸血需要があることなども考慮する必要がある。したがって、血小板数が目標血小板数を下回ってから始めて血小板輸血製剤を発注し、同日に血小板輸血を行う血小板輸血トリガー値の考えにこだわらず、血小板数の推移などからトリガー値を下回る日を予測した血小板輸血製剤の予約発注も許容される。また、推奨度の根拠とした 2 RCT(Heckman, *et al* 1997, Rebulla, *et al* 1997)では、活動性出血、発熱、凝固障害など出血を来しやすい患者は除かれており、実臨床を完全に反映していないことにも留意すべきである。

血小板減少は出血リスクを高めると考えられるが、実臨床では、血小板数以外にも出血を誘発する因子が存在する。ジョンズ・ホプキンス大学の血小板減少患者 2,942 例の後方視観察研究(Friedmann, *et al* 2002)において、臨床病態(尿毒症、低アルブミン血症、最近の出血イベント、最近の骨髄移植)は大出血(WHO 出血グレード 2 以上に相当)リスクを有意に高めたが、血小板減少(朝の血小板数、1 日の血小板数最低値)は大出血リスクと有意な相関を示さなかった。そのため、従来の血小板減少に基づく予防的血小板輸血と、小出血発症に基づく治療的血小板輸血の優劣・同等性が議論となる。血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L の予防的輸血(本推奨案と同じ)を、小出血後の治療的輸血と比較した 2 RCT (Stanworth, *et al* 2013, Wandt, *et al* 2012)において、いずれも致死性出血率に有意差はなかった。ただし、後者で WHO グレード 2 以上出血率の増加が示された。これらの報告を重視し、血小板輸血は予防的に行うことを提案する。推奨に関しては、海外の報告であること、国内の血小板製剤供給が原則予約制であることを重視し、2C にとどめた。なお、血小板輸血が血小板減少患者の重大アウトカムに影響するか検討した報告は少ない。血小板輸血導入時期に急性白血病 29 例の観察研究(Han, *et al* 1966)があり、血小板輸血は致死性出血を予防し生存率を改善したと報告されている。

本推奨は、「血小板数 1 万/ μ L 以上は血小板輸血の適応外」の意味ではない。患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応すべきである(Friedmann, *et al* 2002, Liumbruno, *et al* 2009)。海外のガイドラインにおいても、同様の方針である(Estcourt, *et al* 2012b, Liumbruno, *et al* 2009, Nahirniak, *et al* 2015, Schiffer, *et al* 2001,

Slichter 2007)。本ガイドライン作成委員の意見として、以下の場合、出血リスクの増加が否定できないため、血小板輸血トリガー値 2 万/ μL を提案する：WHO 出血グレード 2 の現有または最近のエピソード(Callow, *et al* 2002, Friedmann, *et al* 2002, Webert, *et al* 2006)、凝固異常を伴う肝障害の合併、播種性血管内凝固症候群の合併(Kumar, *et al* 2015, Liumbruno, *et al* 2009)、臨床的に不安定な急性白血病(Liumbruno, *et al* 2009)、発熱（目安は舌下温 38°C 以上）(Callow, *et al* 2002, Gmur, *et al* 1991, Webert, *et al* 2006)、活動性感染症（敗血症、発熱性好中球減少、肺炎、侵襲性アスペルギルス症など）(Callow, *et al* 2002, Liumbruno, *et al* 2009)、抗凝固療法中(Gmur, *et al* 1991, Liumbruno, *et al* 2009)、治療予定の膀胱がんまたは壊死性腫瘍(Liumbruno, *et al* 2009)、抗胸腺グロブリン治療中、アムホテリシン治療中(Liumbruno, *et al* 2009)、血小板数が急激に減少（目安は 3 日で 2 万/ μL 以上の低下）、白血球増加（目安は 7.5 万/ μL ）(Liumbruno, *et al* 2009, Schiffer, *et al* 2001)、尿毒症(Friedmann, *et al* 2002)、低アルブミン血症(Friedmann, *et al* 2002)、その他血小板消費が高度に亢進する病態、血小板製剤入手に制限がある（連休前、遠隔地、震災後など）、中心静脈カテーテル挿入前、頭痛、意識障害、視野障害、神経症状。以下の場合、血小板輸血トリガー値 5 万/ μL を提案する：WHO 出血グレード 3 の現有または最近のエピソード、髄注前。

治療前の急性前骨髄球性白血病は通常出血リスクが高い(Liumbruno, *et al* 2009, Schiffer, *et al* 2001)。本ガイドライン作成委員の意見として、臨床病態を指標に血小板輸血トリガー値 2-5 万/ μL を提案する。血小板輸血トリガー値の目安となる臨床病態は以下の通りとする：(1) 化学療法開始時・追加時・分化症候群合併時は 5 万/ μL 、(2) これら以外で播種性血管内凝固症候群合併時は 3 万/ μL 、(3) 病態が安定し出血傾向が改善していれば 1 万/ μL （他の急性白血病と同じ）。ただし、エビデンスは著しく不足しており、推奨度は示さない。

成人血液がんに対する 1 回の予防的血小板輸血量を検証した米国の RCT（PLADO 試験）(Slichter, *et al* 2010)では、1 回輸血血小板量 $1.1 \times 10^{11}/\text{m}^2$ 、1 回輸血血小板量 $2.2 \times 10^{11}/\text{m}^2$ 、1 回輸血血小板量 $4.4 \times 10^{11}/\text{m}^2$ の 3 群比較において、WHO 出血グレード 2 以上出血率に有意差はなかった。1 回輸血血小板量の増加により血小板輸血回数は低下したが、総血小板輸血量は増加した。この報告における平均体表面積 1.9 m^2 、日本人の平均体表面積(Fujimoto, *et al* 1968) 1.6 m^2 で換算すると、日本ではそれぞれ 9 単位、18 単位、35 単位に相当する。一方、カナダの RCT（SToP 試験）(Heddle, *et al* 2009)において、1 回輸血血小板量 $1.5\text{-}2.9 \times 10^{11}$ （日本では 6-12 単位に相当）と 1 回輸血血小板量 $3.0\text{-}6.0 \times 10^{11}$ （日本では 13-25 単位に相当）が比較された。WHO 出血グレード 2 出血率に有意差はなかったが、前者で WHO 出血グレード 4 が有意に増加し、

試験は途中で中止された。国内で検証されていないこと、国内の献血事情を鑑み、国内の臨床で汎用される 1 回 10 単位の血小板輸血は合理的であるとの参考意見にとどめ、1 回の血小板輸血単位数に関する提案は行わない。

CQ2 造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

造血不全における血小板輸血トリガー値は 5 千/ μ L とする (2D)。

解説

化学療法・造血幹細胞移植を受けない再生不良性貧血や骨髓異形成症候群など慢性造血不全患者の血小板輸血トリガー値を検討した研究は少なく、一観察研究 (Sagmeister, *et al* 1999)のみである。対象は、血小板数 1 万/ μ L 以下で外来通院中の重症再生不良性貧血患者 25 例 (15-76 歳、中央値 43 歳) で、全例が 1 回以上免疫抑制療法を受けていた。血小板輸血トリガー値は、(1) 広範な皮下出血や重篤出血 (WHO 出血グレード 2 以上に相当)、舌下温 38℃以上の発熱、凝固異常がいずれもなければ血小板数 5 千/ μ L、(2) WHO 出血グレード 2 の出血、発熱のうち一つでもみられれば血小板数 6 千-1 万/ μ L、(3) WHO 出血グレード 3 以上の出血、または軽い外科手術が予定される場合は、血小板数が 1 万/ μ L を超えても、血小板輸血が行われた。この方針により、18,706 患者・日の観察期間中、1,135 回の血小板輸血 (血小板数 1 万/ μ L 以下が 88%、血小板数 5 千/ μ L 以下が 57%) が実施され、血小板輸血間隔の中央値は 10 日であった。観察期間中大出血が 3 回 (血管形成異常を伴う消化管出血、霧視を伴う網膜出血、腹腔内出血) がみられたが、入院治療によりいずれも軽快した (のべ入院日数 19 日)。このような制限輸血方針でも、4 例に同種抗原感作による血小板輸血不応が生じた。4 例は患者の意志などにより予防的血小板輸血は中止され、最終的に出血死亡したことは留意すべきかもしれない。なお、骨髓異形成症候群にこのような臨床研究は行われていない。骨髓異形成症候群 2,900 例を対象とした後方視観察研究 (Neukirchen, *et al* 2009) において、血小板の大小不同、巨核球の低形成、巨核球の成熟障害と同様に、血小板数 2 万/ μ L 未満は独立した出血リスク因子であった。この報告では、血小板輸血が出血リ

スクに及ぼす影響は明示されていない。したがって、骨髄異形成症候群患者が、血小板の大小不同、巨核球の低形成、巨核球の成熟障害、血小板数 2 万/ μ L 未満のような出血リスク因子を有していた場合でも、血小板輸血ターゲット値を 5 千/ μ L より高めに設定することが、出血リスクの軽減や予後の改善をもたらすかは不明である。以上の通り、(1) 重大アウトカムのエビデンスが著しく不足していること、(2) 国内のエビデンスが著しく不足していることを考慮し、推奨度は 2D（実施を提案するが、エビデンスはほとんどない）にとどめた。

作成委員の意見として、血小板消費亢進病態（活動性出血、凝固異常、舌下温 38℃以上の発熱など）が疑われる場合、血小板輸血トリガー値 1 万/ μ L を提案する（参考意見）。経験的に、抗胸腺グロブリン治療により血小板数が急激に減少することがある。作成委員の意見として、抗胸腺グロブリン治療中に関しては、血小板輸血トリガー値 2 万/ μ L を提案する（参考意見）。

CQ3 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

中心静脈カテーテル挿入：中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ μ L 未満の場合、挿入前に血小板数 2 万/ μ L 以上を目指し血小板輸血を行う（2D）。

腰椎穿刺：腰椎穿刺前の血小板数 5 万/ μ L 以下の場合、穿刺前に血小板数 5 万/ μ L 超を目指し血小板輸血を行う（2D）。

外科手術：外科手術前血小板輸血トリガー値を 5 万/ μ L とし、止血が確認されるまで血小板数 5 万/ μ L を維持する（2D）。

解説

中心静脈カテーテル挿入：本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、白血病（急性前骨髄球性白血病を除く）193 例、非トンネル型中心静脈カテーテル挿入 604 回の観察

研究報告(Zeidler, *et al* 2011)を最重視した。熟練した麻酔科医・集中治療医による待機的セルジンガー法中心静脈カテーテル挿入において、血小板数 2 万/ μ L 未満は出血リスクを有意に増加させた。透視下中心静脈カテーテル挿入 105 例の観察研究報告(Ray and Shenoy 1997)では、血小板数 5 万/ μ L 未満の場合、中心静脈カテーテル挿入の間血小板輸血が行われた。挿入前血小板数 5-10 万/ μ L 群、挿入前血小板数 10 万/ μ L 超群を含む 3 群間で、合併症率に有意差はなかった。前者の報告をより重視し、中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ μ L 未満の場合、挿入前に血小板数 2 万/ μ L 以上を目指し血小板輸血を行うことを提案する (2D)。SR(Kumar, *et al* 2015)もこれを支持する。中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ μ L 以上 5 万/ μ L 未満の場合、出血傾向や患者の状態など、血小板輸血の適応は総合的に判断する。血小板数 5 万/ μ L 以上あれば、通常血小板輸血は必要ない。なお、最も参考にした報告(Zeidler, *et al* 2011)において、急性前骨髄球性白血病が除外されていることに注意する。急性前骨髄球性白血病や凝固異常など著明な出血傾向を有する患者において、安全に中心静脈カテーテルが挿入可能と考えられる血小板数は不明である。

腰椎穿刺：本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、小児急性リンパ性白血病 958 例、診断的または治療的腰椎穿刺 5,625 回の観察研究報告(Howard, *et al* 2002)を最重視した。血小板減少と外傷性穿刺（髄液中赤血球数 10/ μ L 以上）・血性穿刺（髄液中赤血球数 500/ μ L 以上）との関連が報告された。なお、診断的腰椎穿刺における外傷性穿刺が小児急性リンパ性白血病の予後不良に関連する報告がある(Gajjar, *et al* 2000)。血小板数>10 万/ μ L (2731 回、外傷性穿刺発症率 25%) をリファレンスとして、外傷性穿刺に対する血小板減少の相対危険度 (95%信頼域) は、血小板数 7.6 万-10 万/ μ L (329 例、同 34%) が 1.1 (0.8-1.5)、血小板数 5.1 万-7.5 万/ μ L (494 例、同 38%) が 1.2 (0.9-1.5)、血小板数 2.6 万-5 万/ μ L (638 例、同 41%) が 1.3 (1.1-1.6)、血小板数 0.1 万-2.5 万/ μ L (371 例、同 44%) が 1.5 (1.1-2.0) であった。血小板数>10 万/ μ L (2731 回、外傷性穿刺発症率 8%) をリファレンスとして、血性穿刺に対する血小板減少の相対危険度 (95%信頼域) は、血小板数 7.6 万-10 万/ μ L (329 例、同 14%) が 1.3 (0.9-2.0)、血小板数 5.1 万-7.5 万/ μ L (494 例、同 15%) が 1.3 (0.9-1.9)、血小板数 2.6 万-5 万/ μ L (638 例、同 18%) が 1.6 (1.2-2.1)、血小板数 0.1 万-2.5 万/ μ L (371 例、同 18%) が 1.6 (1.1-2.3) であった。以上から、血小板数 5 万/ μ L 以下は外傷性穿刺・血性穿刺の有意なリスク因子と示された。同じ 958 例、診断的または治療的腰椎穿刺 5,442 回の観察研究報告 (Howard, *et al* 2000)も参考とした。腰椎穿刺後重大合併症（神経損傷、感染、出血のいずれか）発症率の 95%信頼域は、血小板数>10 万/ μ L (3424 回) が 0%-0.07%、血小板数 5.1 万-10 万/ μ L (858 回) が 0%-0.40%、血小板数 4.1 万-5.0 万/ μ L (273 回) が 0%-1.27%、血小板数 3.1 万-4.0 万/ μ L (235 回) が 0%-1.48%、血小板数

2.1 万-3.0 万/ μ L (234 回) が 0%-1.49%、血小板数 2 万/ μ L 以下 (199 回) が 0%-1.75% であった。有意差はなかったが、血小板数 5 万/ μ L 以下群で 95%信頼域の上限が高い傾向がみられた。以上から、腰椎穿刺前の血小板数 5 万/ μ L 以下の場合、穿刺前に血小板数 5 万/ μ L 超を目指し血小板輸血を行うことを提案する (2D)。ただし、腰椎穿刺における血小板数の影響を検討した報告は少なく、SR や RCT も存在しない。小児血液がん 54 例、治療的腰椎穿刺 738 回の検討において、血小板数 3.1 万-5 万/ μ L 群 (27 回) の重大合併症は皆無で、外傷性・血性穿刺のリスクは血小板数 >5 万/ μ L 群 (711 回) と同等と報告 (Ruell, *et al* 2007) されている。逆に、凝固異常や出血傾向、病態が不安定の場合、腰椎穿刺後の出血リスクが高まる可能性は否定できない。したがって、血小板輸血の適応に関しては、出血傾向を含め患者毎に評価し判断する。なお、硬膜外麻酔など治療的腰椎麻酔における血小板輸血の適応に関するエビデンスは限定的であり、提案は行わない。

外科手術：術前血小板減少と手術後アウトカムに関連を検討した観察研究は 2 報 (Bishop, *et al* 1987, Palo, *et al* 2010) がある。血小板輸血を受けた成人入院患者 6,321 例 (フィンランドの全入院患者の 64%) のうち、外科手術患者 3,399 例の 442 例 (13.1%) が院内死亡し、外科手術以外の患者 2,922 例中の院内死亡 158 例 (5.4%) より多い傾向がみられた (Palo, *et al* 2010)。メリーランド大学がんセンターの急性白血病患者 95 例に、大手術 (著者の定義) 29 回 (開腹 13 回、開頭 9 回、開胸 4 回、大腿骨頭置換 1 回、膝上切断 1 回、精巣切除術 1 回) を含む観血的処置が、術前血小板数 10 万/ μ L 未満で 167 回行われた (Bishop, *et al* 1987)。術前血小板数 5 万/ μ L 未満の 130 回では、血小板数 5 万/ μ L 以上を目標に血小板輸血が行われた。大手術後 3 日間は血小板数 4 万/ μ L 以上を維持するように、それ以外の観血的処置後 3 日間は血小板数 3 万/ μ L 以上を維持するように、血小板輸血が行われた。観血的処置の 7% で術中出血量が 500 mL を超えたが、観血的処置関連の出血死亡はなかった。術中・術後の大出血 (術中出血量 > 500 mL または術中・術後赤血球輸血 > 4 単位) の危険因子は、大手術、術前発熱、術前凝固障害で、術前血小板数は有意な危険因子とはならなかった。術中血小板数 5 万/ μ L 未満と術後アウトカムとの関連を検討した報告や、術中血小板数 5 万/ μ L 以上でも大出血が増えるとの報告、5 万/ μ L を超える (例えば 7 万から 10 万/ μ L など) 術前血小板輸血トリガー値の有用性を支持する報告はみられなかった。本ガイドライン作成委員の意見として、外科手術前血小板輸血トリガー値を 5 万/ μ L とし、止血が確認されるまで血小板数 5 万/ μ L の維持を弱い推奨度で提案する。ただし、脳脊髄手術 (白内障に対するレンズ交換術、網膜手術などの局所眼手術は除く) や、冠動脈・心血管バイパス術、人工心肺を使用する心大血管手術、広範な癒着剥離を要する手術、出血傾向を伴う慢性腎臓病や肝疾患を有する場合など、出血リスクが高いと考えられる手術を除く。これらへの

エビデンスは著しく不足しており、目標血小板数の推奨度は示さない。二次文献選択後報告のため推奨には影響しないが、術前血小板数 10 万/ μ L 未満成人非心臓手術 870 例の propensity 解析において、術前血小板輸血（71 例）は周術期の赤血球輸血量を減らさず、逆に ICU 入室日数・入院日数を増やすことが示された(Warner, *et al* 2016)。血小板輸血が臨床経過に悪影響をもたらす原因は不明だが、発熱や溶血、アナフィラキシー、輸血関連肺障害など輸血合併症の影響も示唆された。術前血小板数の記載がなく術前血小板数の影響は不明だが、外科手術前血小板輸血トリガー値を 10 万/ μ L まで増やさないことを支持する報告と考える。

その他：経験的に、圧迫止血が可能な骨髄検査（生検を含む）時は通常予防的血小板輸血は不要である（参考意見）。経験的に、抜歯時も予防的血小板輸血は不要だが、1 万/ μ L 以上を目安に血小板輸血を行ってもよい（参考意見）。血小板減少が消化管内視鏡検査、気管支鏡検査、針生検に及ぼすアウトカムを検討した報告はほとんどなく、これらに対する推奨度は示さない。

CQ4 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのよう に行うべきか

推奨

血小板輸血による血小板増加効果は限定的で、予防的血小板輸血の適応はない(2D)。活動性の出血や手術に際しては適応となるが、ステロイドや免疫グロブリンなど特発性血小板減少性紫斑病の治療を開始した上での使用を考慮する。

解説

特発性血小板減少性紫斑病に血小板輸血の効果は通常期待できない。また、血小板輸血が死亡率・出血率を低下させるエビデンスはない。したがって、通常予防的血小板輸血の適応はない。

活動性出血や手術に際し血小板輸血は適応となるが、大量免疫グロブリン投与下での血小板輸血により十分な血小板数増加を得た報告があり (Spahr and Rodgers 2008)、原疾患治療下での使用を考慮する。特発性血小板減少性紫斑病に対する腹腔鏡下摘脾時の血小板輸血の要否については意見が分かれる (Chen, *et al* 2011, Keidar, *et al* 2005) ため、症例に応じた決定をする必要がある。

本疾患に対する血小板輸血が血栓症のリスクを高めるエビデンスはないため (Goel, *et al* 2015)、活動性出血や手術に際して主治医が必要と判断した場合には、効果が限定的であることを理解した上で躊躇せず使用して良い。

CQ5 血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

予防的血小板輸血は避けるべきである (2C)。活動性出血の現有や外科的処置時は禁忌ではないが、安全性が確認されていないため、血栓症の発症、増悪に注意しつつ慎重かつ最小限におこなうべきである。

解説

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血小板輸血が血栓症を誘発するか否かについては、多くの報告があり、未だ確定的な結論に至っていない。

2009 年に発表された SR (Swisher, *et al* 2009) では、血小板輸血の有無による血栓症および死亡率の差は認めず、血小板補充の有害性ははっきりしないと結論づけられている。さらに 2015 年にも 19 例の血小板輸血を受けた血栓性血小板減少性紫斑病患者に血栓症の発症がなかったとの報告がある (Zhou, *et al* 2015)。一方、血栓性血小板減少性紫斑病の保険病名を有する 10,000 例の患者データベースを解析した全米網羅的後方視研究 (Goel, *et al* 2015) では、血小板輸血が動脈血栓、急性心筋梗塞、致死率を上昇させると報告された。

血栓性血小板減少性紫斑病の治療として最も重要な血漿交換に際しての血小板輸血も肯定的な意見と否定的な意見がある。血漿交換目的のカテーテル挿入前の血小板輸血によって明らかな副作用発症はなかったとの報告(Duffy and Coyle 2013)がある一方で、致死的な血栓症を起こしたとの報告(Riviere, *et al* 2015)もある。血漿交換開始後の血小板輸血に関しては、血栓イベントはなかったとの報告がある(Otrock, *et al* 2015)。いずれにしても、血小板輸血は慎重かつ最小限にとどめる必要がある。

CQ6 ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

ヘパリン起因性血小板減少症は疾患の特性上、出血をきたすことはほとんどないため、予防的血小板輸血は避けるべきである（2D）。活動性の出血および出血リスクの高い手術に際しては考慮して良い。

解説

古典的には禁忌と位置付けるガイドラインが多いものの、その根拠は症例報告によるものが多く、血小板輸血が血栓症発症を増加させるかは結論に至っていない。米国においてヘパリン起因性血小板減少症の保険病名を有する多数例のデータベースを解析したところ、血小板輸血が動脈血栓、と致死率を上昇させると報告された(Goel, *et al* 2015)。診断の確からしさや、血小板輸血と血栓症発症の時間関係が不明であることから、直接的なエビデンスは十分ではない。

一方、血小板輸血が安全に施行できたという報告も少数例の後方視研究(Refaai, *et al* 2010)や少数の症例報告(Hopkins and Goldfinger 2008)であり、安全性を示すエビデンスにも乏しい。ヘパリン起因性血小板減少症は疾患の特性上、出血をきたすことは稀であることをふまえ、血小板輸血は慎重かつ最小限にとどめる必要がある。

CQ7 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか

推奨

血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の補正血小板増加数 corrected count increment (CCI) が低値の場合、免疫性血小板輸血不応を疑う (2C)。免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA 抗体の有無を調べる (2C)。HLA 抗体が陽性の場合、HLA 適合血小板製剤を用いる (1C)。HLA 適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後、16 時間から 24 時間後の CCI を測定し、臨床的有効性を評価する (1C)。

解説

血小板輸血不応は、血小板輸血の効果が十分得られない状態を指す。HLA 抗体や血小板特異抗原 (HPA) による免疫性血小板輸血不応と、それを除く非免疫性血小板輸血不応がある。血小板輸血不応の診断には、「補正血小板増加数 (corrected count increment: CCI) $[\mu\text{L}] = (\text{輸血後血小板数}[\mu\text{L}] - \text{輸血前血小板数}[\mu\text{L}]) \times \text{体表面積}[\text{m}^2] \div \text{輸血血小板数総数}[\times 10^{11}]$ 」を用いる (分母の輸血血小板数総数 $[\times 10^{11}]$ に留意、濃厚血小板製剤 10 単位輸血時の分母は 2) (Daly, *et al* 1980, Davis, *et al* 1999, Friedberg, *et al* 1993, 厚生労働省 2012)。体表面積 (m^2) は、身長^{0.725} $\times$ 体重^{0.425} $\times$ 71.8/10000 で算出できる (Du Bois and Du Bois 1989)。通常輸血後 16 時間から 24 時間後の CCI が 4,500/ μL 未満なら血小板輸血不応と診断される (Hod and Schwartz 2008, Schiffer, *et al* 2001)。さらに血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI を測定し、CCI が 7,500/ μL 未満なら、免疫性血小板輸血不応を疑う (Daly, *et al* 1980, Hod and Schwartz 2008, Schiffer, *et al* 2001)。経験的に、免疫性血小板輸血不応診断における CCI の感度は高い (Brubaker, *et al* 1998, Hod and Schwartz 2008) が、特異度に関しては統計学的に検証した報告はみられなかった。血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI が低い場合でも非免疫性血小板輸血不応は否定できない。血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI 低値から免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA 抗体を調べ、陽性なら HLA 適合血小板製剤は有用との観察研究報告 (Friedberg, *et al* 1993, Murphy 2014) があり、使用を提案する。陰性なら HPA 抗体検査を行う。HPA 抗体が陽性の場合 HPA

適合血小板製剤の効果が期待できるとの少数例の観察研究報告(Kekomäki, *et al* 2009, Kopko, *et al* 2015) (Kopko らの報告は二次文献選択後のため推奨には影響しない) があり、使用を提案する。ただし、HPA 抗体は HLA 抗体と同時陽性になりやすく、HPA 抗体陽性が単独で血小板輸血不応の原因になりえるか、エビデンスは不足している (Murphy 2014)。したがって、HPA 適合血小板製剤の使用に関する推奨度は提示しない。また、HLA (または HPA) 抗体検査法やカットオフ値は標準化されていないため、抗体偽陽性・偽陰性の可能性がある。そのため、HLA (または HPA) 適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血の臨床効果を確認すべきである。血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI 測定と、16 時間から 24 時間後の CCI 測定による臨床的有効性評価を提案する (Friedberg, *et al* 1993)。非免疫性血小板輸血不応の原因には、特発性血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、ヘパリン起因性血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、脾機能亢進症、発熱、感染症、出血、薬剤性 (アムホテリシンを含む) などがある (Kerkhoffs, *et al* 2008, Slichter, *et al* 2005)。

保存前白血球除去は免疫性血小板輸血不応の予防に有効との報告 (1997, Seftel, *et al* 2004) がある。海外では、保存前白血球除去製剤使用開始後 HLA 適合血小板製剤の使用量は激減している (柏瀬貢一 2015)。一方、国内の HLA 適合血小板製剤の使用量は、保存前白血球除去製剤の市販開始後も年々増加している。しかも、CCI 評価による HLA 適合血小板製剤の有効率は 34% と低い (藤井伸治, *et al* 2015)。HLA (または HPA) 抗体が陰性と判定されても、感度の問題から免疫機序による血小板減少は否定できない。ただし、HLA (または HPA) 適合血小板輸血により CCI の改善がなければ、免疫性血小板輸血不応の影響は不確かで、非免疫性血小板輸血不応の関与を考慮すべきである。このような場合、HLA (または HPA) 適合血小板製剤の効果が得られる可能性は低いと考えられるが、エビデンスに乏しく、推奨度は示さない。なお、免疫性血小板輸血不応は患者の HLA-A、HLA-B 抗体が原因になりやすいため、輸血には患者 HLA-A、HLA-B と適合する血小板製剤が用いられる (Kopko, *et al* 2015)。HLA 抗体関連免疫性血小板輸血不応の血液がん 88 例中 6 例 (7%) は HLA-C 抗体による免疫性血小板輸血不応であったとの観察研究報告 (Saito, *et al* 2002) があり、HLA 適合血小板輸血により CCI の改善がなくても、免疫性血小板輸血不応の影響は否定できない。

HLA 適合血小板輸血では、ABO 血液型同型血の入手が難しい場合は ABO 血液型不適合の血小板製剤が使用される場合がある。この場合、抗 A、抗 B 抗体による溶血の可能性に留意する。ただし、溶血性副反応の多くは O 型由来の製剤によるものである (Josephson, *et al* 2010)。輸血しようとする ABO 血液型不適合血小板製剤中の抗 A、抗 B 抗体価が 128 倍以上の場合、可能な限り洗浄血小板の使用が望ましい (Berseus, *et al* 2013) (「血液製剤の使用指針」の一部改正について 平成 28 年 6 月 14 日薬生発

0614 第 1 号)。また、患者の抗 A、抗 B 抗体価が高力価（通常は 128 倍以上）の場合、ABO 血液型不適合血小板輸血では効果が期待できないことがある(荒木延夫, *et al* 2011)。HLA（または HPA）適合血小板輸血製剤の供給には、特定の供血者に多大な負担を課すことになり、適応に当たっては、適切かつ慎重な判断が必要である。

CQ8 活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか

推奨

活動性出血を認める場合、血小板数 5 万/ μ L 以上の維持を目標に血小板輸血を行う (2D)。外傷性頭蓋内出血の場合、血小板数 10 万/ μ L 以上の維持を目標に血小板輸血を行う (2D)。

解説

本 CQ は、血小板減少患者に比較的重篤な (WHO 出血グレード 2 以上に相当) 活動性出血がみられる場合を対象にしている。消化管出血、脳出血、大量出血などの病態と血小板輸血トリガー値に関する研究報告が検索された。

血小板減少時の非静脈瘤性上部消化管出血に対する血小板輸血トリガー値を検討した SR(Razzaghi and Barkun 2012)において、4 RCT と 6 コホート研究を含む 18 研究報告が解析された。血小板輸血トリガー値の規定に役立つ高いエビデンスを有する研究報告が存在しないことが示された。ただし、専門家のコンセンサスとして、血小板輸血トリガー値 5 万/ μ L が提案された (2D 相当)。

大量輸血 36 例の観察研究(Ciavarella, *et al* 1987)において、微小血管出血を防ぐには血小板数 5 万/ μ L 以上が必要と報告されている。別の大量輸血 27 例の前方視観察研究では、びまん性出血を防ぐには血小板数 10 万/ μ L 以上が必要と報告されている (Counts, *et al* 1979)。さらに、腹部大動脈瘤破裂に伴う大量輸血 132 例の解析において、血小板数 10 万/ μ L 超は、血小板数 0-5 万/ μ L 未満、血小板数 5-10 万/ μ L と比較し、有意な生命予後良好因子であった(Johansson, *et al* 2007)。これらの報告を根拠に、英国のガイドライン(2003)は、活動性出血患者では血小板数 5 万/ μ L 以上の維持を推奨し

ている。厚労省の指針(厚生労働省 2012)も同様である(エビデンスの明示はなく、経験に基づく推奨と思われる)。英国のガイドラインはさらに、多発外傷、脳外傷、大量出血の場合、血小板数 10 万/ μ L 以上の維持が推奨されている(British Committee for Standards in, *et al* 2006, 2003)。外傷性頭蓋内出血 626 例の後方視観察研究(Schnuriger, *et al* 2010)においても、血小板数 10 万/ μ L 未満は有意な予後不良因子であった。SR(Spahn, *et al* 2013)は、これらの報告を根拠に、外傷性出血における血小板数 5 万/ μ L 以上の維持、出血持続または外傷性脳出血における血小板数 10 万/ μ L 以上の維持を推奨している。なお、米国輸血学会(AABB)の最新ガイドライン(Kaufman, *et al* 2015)では、活動性出血における血小板輸血の記載はない。血小板減少時の脳出血に関する血小板輸血トリガー値の研究報告はなかった。

以上の通り、本 CQ に関するエビデンスは不足している。CQ 取り下げも検討されたが、実臨床における有用性を勘案し、推奨度を示した。血小板減少時の非静脈瘤性上部消化管出血に関する SR(Razzaghi and Barkun 2012)、微小血管出血予防に関する 36 例の観察研究(Ciavarella, *et al* 1987)の結果を重視し、活動性出血時の目標血小板数 5 万/ μ L 以上を提案する。さらに、外傷性頭蓋内出血 626 例の後方視観察研究(Schnuriger, *et al* 2010)を重視し、外傷性頭蓋内出血時の目標血小板数 10 万/ μ L を提案する。目標血小板数の決定に際しては、ガイドライン委員会(心臓血管外科医、救命救急医を含む)の意見や経験も参考とした。

血小板数 10 万/ μ L 以上の抗血小板薬関連突発性頭蓋内出血への RCT(Baharoglu, *et al* 2016)において、血小板輸血による死亡率の増加が示された。二次文献選択後の研究報告のため推奨には影響しないが、留意すべきかもしれない。

活動性出血時は、止血処理がないまま血小板輸血だけでは止血できないため、出血部位の止血を最優先すべきである。大量出血における血小板輸血は、「危機的出血のガイドライン」が別途作成予定のため、本ガイドラインで推奨は示さない。大量出血後血小板数 10 万/ μ L 以上は予後良好因子(Counts, *et al* 1979) (Johansson, *et al* 2007)である。ただし、大量出血に伴う血小板が減少のため、血小板輸血による血小板数 10 万/ μ L の達成は困難で、これを目標値とすべきではない。大量出血の場合、血小板数を指標に血小板輸血の可否を判断する機会は限られると思われる。

文献

- (1997) Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med*, **337**, 1861-1869.
- Baharoglu, M.I., Cordonnier, C., Salman, R.A.S., de Gans, K., Koopman, M.M., Brand, A., Majoie, C.B., Beenen, L.F., Marquering, H.A., Vermeulen, M., Nederkoorn, P.J., de Haan, R.J., Roos, Y.B. & Investigators, P. (2016) Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, **387**, 2605-2613.
- Berseus, O., Boman, K., Nessen, S.C. & Westerberg, L.A. (2013) Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion*, **53 Suppl 1**, 114S-123S.
- Bishop, J.F., Schiffer, C.A., Aisner, J., Matthews, J.P. & Wiernik, P.H. (1987) Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol*, **26**, 147-155.
- British Committee for Standards in, H., Stainsby, D., MacLennan, S., Thomas, D., Isaac, J. & Hamilton, P.J. (2006) Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*, **135**, 634-641.
- British Committee for Standards in Haematology, B.T.T.F. (2003) Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*, **122**, 10-23.
- Brubaker, D.B., Marcus, C. & Holmes, E. (1998) Intravascular and total body platelet equilibrium in healthy volunteers and in thrombocytopenic patients transfused with single donor platelets. *Am J Hematol*, **58**, 165-176.
- Callow, C.R., Swindell, R., Randall, W. & Chopra, R. (2002) The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol*, **118**, 677-682.
- Chen, X., Peng, B., Cai, Y., Zhou, J., Wang, Y., Wu, Z. & Chen, S. (2011) Laparoscopic splenectomy for patients with immune thrombocytopenia and very low platelet count: is platelet transfusion necessary? *J Surg Res*, **170**, e225-232.
- Ciavarella, D., Reed, R.L., Counts, R.B., Baron, L., Pavlin, E., Heimbach, D.M. & Carrico, C.J. (1987) Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*, **67**, 365-368.
- Counts, R.B., Haisch, C., Simon, T.L., Maxwell, N.G., Heimbach, D.M. & Carrico, C.J. (1979) Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*, **190**, 91-99.

- Daly, P.A., Schiffer, C.A., Aisner, J. & Wiernik, P.H. (1980) Platelet transfusion therapy. One-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA*, **243**, 435-438.
- Davis, K.B., Slichter, S.J. & Corash, L. (1999) Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion*, **39**, 586-592.
- Diedrich, B., Remberger, M., Shanwell, A., Svahn, B.M. & Ringden, O. (2005) A 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.
- Du Bois, D. & Du Bois, E.F. (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, **5**, 303-311; discussion 312-303.
- Duffy, S.M. & Coyle, T.E. (2013) Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*, **28**, 356-358.
- Estcourt, L., Stanworth, S., Doree, C., Hopewell, S., Murphy, M.F., Tinmouth, A. & Heddle, N. (2012a) Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, **5**, CD004269.
- Estcourt, L.J., Birchall, J., Lowe, D., Grant-Casey, J., Rowley, M. & Murphy, M.F. (2012b) Platelet transfusions in haematology patients: are we using them appropriately? *Vox Sang*, **103**, 284-293.
- Estcourt, L.J., Heddle, N., Kaufman, R., McCullough, J., Murphy, M.F., Slichter, S., Wood, E.M., Stanworth, S.J. & Biomedical Excellence for Safer Transfusion, C. (2013) The challenges of measuring bleeding outcomes in clinical trials of platelet transfusions. *Transfusion*, **53**, 1531-1543.
- Friedberg, R.C., Donnelly, S.F., Boyd, J.C., Gray, L.S. & Mintz, P.D. (1993) Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood*, **81**, 3428-3434.
- Friedmann, A.M., Sengul, H., Lehmann, H., Schwartz, C. & Goodman, S. (2002) 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.
- Fujimoto, S., Watanabe, T., Sakamoto, A., Yukawa, K. & Morimoto, K. (1968) Studies on the Physical Surface Area of Japanese. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal of Hygiene)*, **23**, 443-450.

- Gajjar, A., Harrison, P.L., Sandlund, J.T., Rivera, G.K., Ribeiro, R.C., Rubnitz, J.E., Razzouk, B., Relling, M.V., Evans, W.E., Boyett, J.M. & Pui, C.H. (2000) Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **96**, 3381-3384.
- Gmur, J., Burger, J., Schanz, U., Fehr, J. & Schaffner, A. (1991) Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet*, **338**, 1223-1226.
- Goel, R., Ness, P.M., Takemoto, C.M., Krishnamurti, L., King, K.E. & Tobian, A.A. (2015) Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*, **125**, 1470-1476.
- Han, T., Stutzman, L., Cohen, E. & Kim, U. (1966) Effect of platelet transfusion on hemorrhage in patients with acute leukemia. An autopsy study. *Cancer*, **19**, 1937-1942.
- Heckman, K.D., Weiner, G.J., Davis, C.S., Strauss, R.G., Jones, M.P. & Burns, C.P. (1997) 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.
- Heddle, N.M., Cook, R.J., Tinmouth, A., Kouroukis, C.T., Hervig, T., Klapper, E., Brandwein, J.M., Szczepiorkowski, Z.M., AuBuchon, J.P., Barty, R.L., Lee, K.A. & Collaborative, S.T.S.I.o.t.B. (2009) A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood*, **113**, 1564-1573.
- Hod, E. & Schwartz, J. (2008) Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*, **142**, 348-360.
- Hopkins, C.K. & Goldfinger, D. (2008) Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature. *Transfusion*, **48**, 2128-2132.
- Howard, S.C., Gajjar, A., Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., Harrison, P.L., de Armendi, A., Dahl, G.V. & Pui, C.H. (2000) Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA*, **284**, 2222-2224.
- Howard, S.C., Gajjar, A.J., Cheng, C., Kritchevsky, S.B., Somes, G.W., Harrison, P.L., Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., de Armendi, A.J., Razzouk, B.I. & Pui, C.H. (2002) Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, **288**, 2001-2007.

- Johansson, P.I., Stensballe, J., Rosenberg, I., Hilslov, T.L., Jorgensen, L. & Secher, N.H. (2007) Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*, **47**, 593-598.
- Josephson, C.D., Castillejo, M.I., Grima, K. & Hillyer, C.D. (2010) ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci*, **42**, 83-88.
- Kaufman, R.M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A.T., Capocelli, K.E., Cipolle, M.D., Cohn, C.S., Fung, M.K., Grossman, B.J., Mintz, P.D., O'Malley, B.A., Sesok-Pizzini, D.A., Shander, A., Stack, G.E., Webert, K.E., Weinstein, R., Welch, B.G., Whitman, G.J., Wong, E.C., Tobian, A.A. & Aabb (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*, **162**, 205-213.
- Keidar, A., Feldman, M. & Szold, A. (2005) Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol*, **80**, 95-100.
- Kekomäki, S., Volin, L., Koistinen, P., Koivunen, E., Koskimies, S., Ruutu, T., Timonen, T. & Kekomäki, R. (2009) Successful treatment of platelet transfusion refractoriness: the use of platelet transfusions matched for both human leucocyte antigens (HLA) and human platelet alloantigens (HPA) in alloimmunized patients with leukaemia. *European Journal of Haematology*, **60**, 112-118.
- Kerkhoffs, J.L., Eikenboom, J.C., van de Wattering, L.M., van Wordragen-Vlaswinkel, R.J., Wijermans, P.W. & Brand, A. (2008) The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*, **48**, 1959-1965.
- Kopko, P.M., Warner, P., Kresie, L. & Pancoska, C. (2015) Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. *Transfusion*, **55**, 235-244.
- Kumar, A., Mhaskar, R., Grossman, B.J., Kaufman, R.M., Tobian, A.A., Kleinman, S., Gernsheimer, T., Tinmouth, A.T., Djulbegovic, B. & Panel, A.P.T.G. (2015) Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion*, **55**, 1116-1127; quiz 1115.
- Liumbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., Rossetti, G., Italian Society of Transfusion, M. & Immunohaematology Work, G. (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*, **7**, 132-150.
- Miller, A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M. & Winkler, A. (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, **47**, 207-214.

- Murphy, M.F. (2014) Managing the platelet refractory patient. *ISBT Science Series*, **9**, 234-238.
- Nahirniak, S., Slichter, S.J., Tanael, S., Rebull, P., Pavenski, K., Vassallo, R., Fung, M., Duquesnoy, R., Saw, C.L., Stanworth, S., Tinmouth, A., Hume, H., Ponnampalam, A., Moltzan, C., Berry, B., Shehata, N. & International Collaboration for Transfusion Medicine, G. (2015) Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*, **29**, 3-13.
- Neukirchen, J., Blum, S., Kuendgen, A., Strupp, C., Aivado, M., Haas, R., Aul, C., Gattermann, N. & Germing, U. (2009) Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*, **83**, 477-482.
- Otrock, Z.K., Liu, C. & Grossman, B.J. (2015) Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*, **109**, 168-172.
- Palo, R., Capraro, L., Hanhela, R., Koivuranta, M., Nikkinen, L., Salmenpera, M., Salonen, I., Sjoval, S., Tienhaara, A., Vahamurto, M. & Maki, T. (2010) Platelet transfusions in adult patients with particular reference to patients undergoing surgery. *Transfus Med*, **20**, 30-37.
- Ray, C.E., Jr. & Shenoy, S.S. (1997) Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology*, **204**, 97-99.
- Razzaghi, A. & Barkun, A.N. (2012) Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*, **46**, 482-486.
- Rebulla, P., Finazzi, G., Marangoni, F., Avvisati, G., Gugliotta, L., Tognoni, G., Barbui, T., Mandelli, F. & Sirchia, G. (1997) 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.
- Refaai, M.A., Chuang, C., Menegus, M., Blumberg, N. & Francis, C.W. (2010) Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, **8**, 1419-1421.
- Rioux-Masse, B., Laroche, V., Bowman, R.J., Lindgren, B.R., Cohn, C.S., Pulkrabek, S.M. & McCullough, J. (2013) The influence of bleeding on trigger changes for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Transfusion*, **53**, 306-314.
- Riviere, E., Saint-Leger, M., James, C., Delmas, Y., Clouzeau, B., Bui, N., Vital, A., Coppo, P., Gruson, D. & Boyer, A. (2015) Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and a low platelet count. *Transfusion*, **55**, 1798-1802.

- Ruell, J., Karuvattil, R., Wynn, R. & Will, A. (2007) Platelet count has no influence on traumatic and bloody lumbar puncture in children undergoing intrathecal chemotherapy. *Br J Haematol*, **136**, 347-348.
- Sagmeister, M., Oec, L. & Gmur, J. (1999) A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*, **93**, 3124-3126.
- Saito, S., Ota, S., Seshimo, H., Yamazaki, Y., Nomura, S., Ito, T., Miki, J., Ota, M., Fukushima, H. & Maeda, H. (2002) Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion*, **42**, 302-308.
- Schiffer, C.A., Anderson, K.C., Bennett, C.L., Bernstein, S., Elting, L.S., Goldsmith, M., Goldstein, M., Hume, H., McCullough, J.J., McIntyre, R.E., Powell, B.L., Rainey, J.M., Rowley, S.D., Rebulla, P., Troner, M.B., Wagnon, A.H. & American Society of Clinical, O. (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, **19**, 1519-1538.
- Schnuriger, B., Inaba, K., Abdelsayed, G.A., Lustenberger, T., Eberle, B.M., Barmparas, G., Talving, P. & Demetriades, D. (2010) The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*, **68**, 881-885.
- Seftel, M.D., Grove, G.H., Petraszko, T., Benny, W.B., Le, A., Lee, C.Y., Spinelli, J.J., Sutherland, H.J., Tsang, P. & Hogge, D.E. (2004) Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood*, **103**, 333-339.
- Slichter, S.J. (2007) Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 172-178.
- Slichter, S.J., Davis, K., Enright, H., Braine, H., Gernsheimer, T., Kao, K.J., Kickler, T., Lee, E., McFarland, J., McCullough, J., Rodey, G., Schiffer, C.A. & Woodson, R. (2005) Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, **105**, 4106-4114.
- Slichter, S.J., Kaufman, R.M., Assmann, S.F., McCullough, J., Triulzi, D.J., Strauss, R.G., Gernsheimer, T.B., Ness, P.M., Brecher, M.E., Josephson, C.D., Konkle, B.A., Woodson, R.D., Ortel, T.L., Hillyer, C.D., Skerrett, D.L., McCrae, K.R., Sloan, S.R., Uhl, L., George, J.N., Aquino, V.M., Manno, C.S., McFarland, J.G., Hess, J.R., Leissinger, C. & Granger, S. (2010) Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*, **362**, 600-613.
- Spahn, D.R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T.J., Duranteau, J., Fernandez-Mondejar, E., Filipescu, D., Hunt, B.J., Komadina, R., Nardi, G., Neugebauer, E., Ozier, Y., Riddez, L., Schultz, A., Vincent, J.L. & Rossaint, R. (2013) Management of bleeding and

- coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, **17**, R76.
- Spahr, J.E. & Rodgers, G.M. (2008) Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*, **83**, 122-125.
- Stanworth, S.J., Estcourt, L.J., Powter, G., Kahan, B.C., Dyer, C., Choo, L., Bakrania, L., Llewelyn, C., Littlewood, T., Soutar, R., Norfolk, D., Copplestone, A., Smith, N., Kerr, P., Jones, G., Raj, K., Westerman, D.A., Szer, J., Jackson, N., Bardy, P.G., Plews, D., Lyons, S., Bielby, L., Wood, E.M., Murphy, M.F. & Investigators, T. (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, **368**, 1771-1780.
- Swisher, K.K., Terrell, D.R., Vesely, S.K., Kremer Hovinga, J.A., Lammle, B. & George, J.N. (2009) Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, **49**, 873-887.
- Wandt, H., Frank, M., Ehninger, G., Schneider, C., Brack, N., Daoud, A., Fackler-Schwalbe, I., Fischer, J., Gackle, R., Geer, T., Harms, P., Loffler, B., Ohl, S., Otremba, B., Raab, M., Schonrock-Nabulsi, P., Strobel, G., Winter, R. & Link, H. (1998) Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9/L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9/L$ trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, **91**, 3601-3606.
- Wandt, H., Schaefer-Eckart, K., Wendelin, K., Pilz, B., Wilhelm, M., Thalheimer, M., Mahlke, U., Ho, A., Schaich, M., Kramer, M., Kaufmann, M., Leimer, L., Schwerdtfeger, R., Conradi, R., Dolken, G., Klenner, A., Hanel, M., Herbst, R., Junghanss, C., Ehninger, G. & Study Alliance, L. (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*, **380**, 1309-1316.
- Warner, M.A., Jia, Q., Clifford, L., Wilson, G., Brown, M.J., Hanson, A.C., Schroeder, D.R. & Kor, D.J. (2016) Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion*, **56**, 682-690.
- Webert, K., Cook, R.J., Sigouin, C.S., Rebutta, P. & Heddle, N.M. (2006) The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, **91**, 1530-1537.

- Zeidler, K., Arn, K., Senn, O., Schanz, U. & Stussi, G. (2011) Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*, **51**, 2269-2276.
- Zhou, A., Mehta, R.S. & Smith, R.E. (2015) Outcomes of platelet transfusion in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective case series study. *Ann Hematol*, **94**, 467-472.
- 岡智子, 松山智洋, 森政樹, 藤原慎一郎, 翁家国, 菊池悟, 佐藤一也, 上田真寿, 外島正樹, 鈴木隆浩, 尾崎勝俊, 永井正, 小澤敬也 & 室井一男 (2009) 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. *日本輸血細胞治療学会誌*, **55**, 589-595.
- 厚生労働省 (2012) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の改正について (平成24年3月一部改正). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/tekisei120319.html> (Accessed on 1 September, 2016).
- 荒木延夫, 坊池義浩 & 馬淵理 (2011) 血小板輸血における患者抗 HLA 抗体と非溶血性輸血副作用の関係. *MHC: Major Histocompatibility Complex*, **18**, 62-63.
- 藤井伸治, 小郷博昭, 小林優人, 藤井敬子, 近藤英生, 浅野尚美, 池田亮, 山川美和, 高木尚江 & 平田康司 (2015) 血液疾患患者における HLA 適合血小板輸血後の有効性評価. *日本輸血細胞治療学会誌*, **61**, 258.
- 柏瀬貢一 (2015) 血小板輸血の現状と問題点 HLA 適合血小板の供給状況と課題. *日本輸血細胞治療学会誌*, **61**, 192.
- 福井次矢 & 山口直人 (2014) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. Available from: <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html> (Accessed on 1 September, 2016).