

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

がん治療レクチャー (2007.05) 3巻1号:412～417.

【がん薬物療法のマネジメント】
副作用のマネジメント(副作用と支持療法)
血小板減少症と血小板輸血

進藤基博, 鳥本悦宏

がん化学療法のマネジメント(仮)

16. 血小板減少症と血小板輸血

旭川医科大学 消化器・血液腫瘍制御内科 進藤基博 (しんどう もとひろ)

旭川医科大学病院 腫瘍センター 鳥本悦宏 (とりもと よしひろ)

point

- 予防的血小板輸血の閾値は血小板数 $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ が適切である。
- 血小板数の他に、全身状態(出血傾向・感染症・DICなどの有無)を考慮する必要がある。
- 輸血副作用にはアレルギー、感染性、免疫学的機序などによるものがある。
- 頻回の血小板輸血は同種抗体の出現により血小板輸血不応性の原因となりえる。
- 血小板輸血が禁忌となる血小板減少症がある。

Q がん化学療法中の血小板減少症の原因はなんですか？

A がん化学療法中に血小板減少症を発症した場合、がんの進行により発症するものと、化学療法による血小板産生低下によるものがあります。がんの進行により発症するものとして、がんの骨髄浸潤や播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation : DIC)などがあります。また、他には溶血性尿毒症症候群や血栓性血小板減少性紫斑病を代表疾患とする血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)があり、薬剤、悪性腫瘍、造血幹細胞移植などが原因となることがあります。原因薬剤としてはチクロピジンが有名ですが、抗癌剤では、シスプラチン、フルオロウラシル、マイトマイシンCやゲムシタビンなどの報告があります¹⁾。TMAに対しては、血小板輸血は病態を悪化させるため、原則として血小板輸血の適応はありません。血小板減少の他に破碎赤血球を伴う溶血性貧血や腎機能障害などの症状があれば、TMAの存在を疑い、病態により血漿交換などを検討します。

また、ヘパリン投与により血小板減少が生じる疾患が、ヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia : HIT)です。HITでは、血小板第4因子(PF4)とヘパリンとの複合体に対する抗体が産生され、このHIT抗体の免疫複合体が血小板、単核球、血管内皮の活性化を引き起こし、最終的にトロンビンの過剰産生が生じ、血小板減少、さらには血栓塞栓症を誘発します。急性期のHITに対し、血小板輸血の適応はなく、むしろ禁忌となります。治療は、ヘパリンによって誘導されている免疫応答(HIT抗体の産生)を抑制するために、すべてのヘパリン投与を直ちに中止することが重要で、アルガトロバンなどの投与を考慮します。

Q がん化学療法による血小板減少症の血小板輸血のタイミングは？

A 血小板は血管内皮の恒常性を保つ役割もあり、1日でおおよそ $7,100/\mu\text{l}$ の血小板が消費されます²⁾。血小板数が $5,000/\mu\text{l}$ 以下となると生理的な止血機構が破綻するとされ³⁾、出血の危険性は大きく高まります。最低限維持すべき血小板数は $5,000/\mu\text{l}$ がひとつの目安となります。

本邦では、がん化学療法による血小板減少症に対し、通常血小板数を $1\sim 2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上に保つよう予防的血小板輸血が行われてきました。欧米においては、予防的血小板輸血の閾値を $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ としても出血の危険性に有意差がないという報告^{4~7)}がなされるようになりました。ASCOのガイドライン⁸⁾でも、予防的血小板輸血の閾値は $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ が基準とされています。ただし、婦人科癌、大腸癌、黒色腫や膀胱癌などで壊死組織から出血が見込まれる場合には、 $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$ を基準にしています。

予防的血小板輸血の投与量について検討した大規模なランダム比較試験(PLADO study)が2010年に報告⁹⁾されました。対象は造血器腫瘍や固形腫瘍に対して造血幹細胞移植あるいは化学療法を受けた患者で、1回以上の血小板製剤の輸血を施行した1,272名の患者が解析されています。輸血当日の朝の血小板数が $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下の場

合に予防的血小板輸血をすることとし、使用する血小板製剤は、低用量(1.1×10^{11} 個/ m^2 (体表面積))、中用量(2.2×10^{11} 個/ m^2)、高用量(4.4×10^{11} 個/ m^2)のいずれかをランダムに割り付けています。ここでいう低用量は、本邦で使用される 10 単位の血小板製剤に相当します。WHOの基準のGrade2(粘膜出血、歯肉出血、鼻出血など)以上の出血の頻度は 3 群間に有意差は認められませんでした。輸血回数については、低用量群が有意に多く、輸血総血小板数は 3 群間に有意差を認めています。したがって、低用量の血小板製剤を用いた予防的血小板輸血では、輸血回数は増加するも、輸血総血小板数は減少することが明らかとなりました。これにより、予防的血小板輸血の閾値は血小板数 $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ が適切であると考えられ、特別な場合を除き低用量の血小板製剤を用いることが基本になると思われます。

しかし、敗血症や DIC などの併発、活動性の出血(特に網膜、中枢神経系、肺、消化管などの出血)を呈している例では、これに当てはまらず、出血の危険因子を考慮し、患者の状態を常に考慮しながら血小板輸血を検討していく必要があります。

メモ

●血小板濃厚液の製法と性状

血小板製剤は、血小板数を単位数で表します。1 単位の含有血小板数は、 0.2×10^{11} 個以上です。血小板製剤は、輸血するまで室温($20 \sim 24^\circ\text{C}$)で水平振盪しながら保存します。有効期間は採血後 4 日間です。

Q 血小板輸血を施行しても血小板数が上昇しないときは、どうすれば良いですか？

A 血小板製剤を輸血しても予期したほどの血小板数増加が得られない場合を血小板輸血不応状態と呼びます。その原因としては、免疫学的機序と非免疫学的機序によるものがあります 10)。免疫学的機序は抗 HLA(human leukocyte antigen)抗体産生によるものがほとんどで、一部に抗 HPA(human platelet antigen)抗体、稀にその他の抗体に関与するものがあります。患者の抗 HLA 抗体の有無を検索して、抗 HLA 抗体が認められれば、HLA 適合血小板輸血製剤の適応になります。それに対し、非免疫学的機序の原因としては、発熱、感染症、DIC、脾腫、出血や薬剤などがあり、それに対する治療が優先されます。

血小板輸血後の血小板数の評価は、補正血小板増加数(corrected count increment : CCI)を用います。血小板輸血 1 時間後の CCI は通常 $7,500/\mu\text{l}$ 以上で、血小板輸血 20~24 時間後の CCI は通常 $4,500/\mu\text{l}$ 以上となります。血小板輸血 20~24 時間後の CCI は免疫学的及び非免疫学的機序とも低下しますが、血小板輸血 1 時間後の CCI は免疫学的機序でのみ低下する傾向にあります 11)。

血小板輸血不応状態では、免疫学的機序よりも非免疫学的機序が原因であることが多く、免疫学的機序と非免疫学的機序が組み合わさることも稀ではないため 12)、常に非免疫学的機序が存在しないか全身的な検索を行う必要があります。また、頻回の血小板輸血は同種抗体の出現により血小板輸血不応性の原因となりえることを認識しておく必要があります。

メモ

●CCI(corrected count increment)(補正血小板増加数)

$\text{CCI}(\mu\text{l}) = \text{血小板増加数}(\mu\text{l}) \times \text{体表面積}(\text{m}^2) \div \text{輸血血小板総数}(\times 10^{11})$

Q 血小板輸血の副作用にはどんなものがありますか？

A 輸血副作用として異型輸血による溶血性副作用以外では、アレルギー、感染性、免疫学的機序などが重要なものとなります。蕁麻疹、発熱などの軽度のアレルギー症状は、血小板製剤では 5%ほどの発症頻度であり、日常臨床では比較的経験されます。重症のアナフィラキシーショックでなければ、抗ヒスタミン剤やステロイド剤などの使用により、慎重に経過観察しながら輸血の継続が可能となることが多くあります。血小板輸血によりアレ

ルギー症状を繰り返す例に対しては、抗ヒスタミン剤やステロイド剤などの予防投与が必要となる症例もあります。

血液製剤は細菌混入の可能性が完全には排除できません。血小板製剤は室温で保存するため、他の血液製剤と比べ、細菌増殖率は高くなります。血液製剤に細菌が混入する経路は、ドナーの皮膚に常在する菌が穿刺時に血液に混入する 경우가ほとんどで、他にドナーが菌血症状態にある場合や、血液バックの汚染などが挙げられます。本邦において、血小板製剤による輸血敗血症が疑われた例は、*Streptococcus pneumonia*、*Morganella morganii*、*Staphylococcus aureus*、*Serratia marcescens*によるものが報告(13~16)されています。スワーリングは、血小板製剤を灯にかざしながらゆっくりと攪拌したとき、渦巻き状のパターンがみられる現象です。一部の細菌汚染でも、スワーリングが消失することが知られており、スワーリングが消失した血小板製剤は使用するべきではありません。

輸血後感染症として、HBV、HCV、HIVなどのウイルス感染は、ドナーの検査に核酸増幅検査(NAT)の導入されるようになってからは、極めて減少しました。しかし、ドナーがウインドウ期にあるため起こる感染は完全には排除できないため、HBV、HCV、HIVに関しては輸血前及び輸血後のウイルスマーカーの検査が推奨されています。また、がん化学療法により、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によるB型肝炎が発症することが知られていますが、HBs抗原陰性の場合、輸血を伴う例においては、輸血後肝炎との鑑別が必要になる例があります。そのため、輸血前後のウイルスマーカーの検査に加え、輸血前に患者の血液検体を保存しておくことは特に重要であると考えられます。

輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury: TRALI)は、輸血後6時間以内に非心原性の肺水腫、呼吸不全をきたし、約10%の死亡率を認める重篤な輸血合併症です。血液製剤または患者血液中に抗白血球抗体が存在し、免疫反応により、主に肺血管の透過性が亢進すると考えられています。特異的な治療法はありませんが、酸素投与、人工呼吸器管理など適切な全身管理を必要とします。血小板製剤は他の血液製剤よりTRALIの発症頻度は高く、赤血球製剤の8.2倍という報告(17)があります。

Q がん化学療法による血小板減少症で注意すべき点は？

A 化学療法開始にあたっては、抗腫瘍薬以外に血小板減少をきたしやすい薬剤を服用していないかどうか。また、抗血小板療法や抗凝固療法を受けていないかどうかを前もって確認しておく必要があります。血小板減少が出現した場合には、非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)の使用は、血小板凝集能を低下させ、出血傾向を助長することがあることを認識し、発熱時にはアセトアミノフェンや、場合によってはステロイド剤の使用を検討します。

がん化学療法による血小板減少症において、血小板輸血の最大の目的は重篤な出血を避けることであり、血小板数を保つことではありません。血小板輸血にはリスクと効果があることを十分考慮し、適正な輸血を行う必要があります。

[文献]

- 1) Fung MC, Storniolo AM, Nguyen B et al: A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. *Cancer* 85: 2023-2032, 1999
- 2) Hanson SR, Slichter SJ: Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* 66: 1105-1109, 1985
- 3) Slichter SJ: Relationship between platelet count and bleeding risk in thrombocytopenic patients. *Transfus Med Rev* 18: 153-167, 2004
- 4) Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med* 337: 1870-1875, 1997

- 5) Heckman KD, Weiner GJ, Davis CS et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol* 15: 1143-1149, 1997
- 6) Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF et al: A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: 10,000/L versus 20,000/microL trigger. *Biol Blood Marrow Transplant* 8: 569-576, 2002
- 7) Diedrich B, Remberger M, Shanwell A et al: 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, 2005
- 8) Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL et al: Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1519-1538, 2001
- 9) Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF et al: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 362: 600-613, 2010
- 10) Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 142: 348-360, 2008
- 11) Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A et al: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 7: 132-150, 2009
- 12) Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P et al: Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sang* 66: 200-205, 1994
- 13) 片山俊夫, 神谷昌弓, 保科定頼 他: 肺炎球菌に汚染された血小板濃厚液の輸血直後に発症した敗血症性ショックと横紋筋融解症の致死的合併例. *臨床血液* 44: 381-385, 2003
- 14) 石田明, 上村知恵, 橋詰賢一 他: 血小板輸血後に敗血症性ショックを呈し, *Morganella morgani* 菌による輸血後感染症が強く示唆された1例. *日本輸血学会雑誌* 50: 726-729, 2004
- 15) 宇留間元昭, 加藤栄史, 安藤高宣, 他: 濃厚血小板に混入した *MSSA* により発症した敗血症の1例. *日本輸血細胞治療学会誌* 54: 38-42, 2008
- 16) 川尻千華, 横田朗, 山崎敦子, 他: 濃厚血小板に混入したと思われる *Serratia marcescens* により敗血症性ショックを発症した1例. *日本輸血細胞治療学会誌* 57: 46-50, 2011
- 17) Chapman CE, Stainsby D, Jones H et al: Ten years of hemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma. *Transfusion* 49: 440-452, 2009