

Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates

新生児における血小板輸血の域値に関する無作為試験
-早産児の血小板輸血基準は2.5万/ μ L未満とした方が短期予後はよい-

Anna Curley, Simon J. Stanworth, Karen Willoughby, et al.

N Engl J Med. 2019; 380: 242-251.

新生児の血小板の造血能は未熟で、消費亢進を来す病態の際、速やかに血小板減少を来し出血を来す可能性が高くなるため、予防的に輸血を行うことがある。本論文は、多施設共同研究で血小板輸血施行の基準を現推奨である5万/ μ Lとした高血小板群と2.5万/ μ Lとした低血小板群で死亡や出血のリスクに変化があるのかを比較検討したものである。

研究は欧米の複数の施設で行われた。2011年6月から2017年8月までの研究期間中に在胎34週未満で出生し血小板数が10万/ μ L未満であった児のうち研究内容を保護者に説明し、同意を得た児を対象とし上記2群に無作為割り付けが行われた。主要評価項目は割り付け後28日以内の死亡またはmajorな出血の複合転機とした（出血の重症度はWHOのGradingを参考に本研究のために作成されminor, moderate, major, severeの4段階に分類・定義した）。二次評価項目として死亡、出血の回数や重症度、1回以上の血小板輸血の有無、修正38週未満での退院、慢性肺疾患の発症、治療を要する未熟児網膜症、割り付け後の新生児壊死性腸炎や敗血症の発症、有害事象の発生について検討した。

同意を得られた患者が1029名で、うち660名が血小板数5万/dL未満となった。331名が低血小板群に、329名が高血小板群に割り付けられた。2群間の患者特性には有意差は認めなかった。主要評価項目である割り付けから28日以内の死亡またはmajorな出血は高血小板群が26%、低血小板群が19%であった（オッズ比1.57、95%信頼区間：1.06-2.32）。二次評価項目については、高血小板群の90%が、低血小板群の53%が少なくとも1回の血小板輸血を受けていた（ハザード比2.75、95%信頼区間：2.36-3.21）。割り当て後の少なくとも1回のmajorな出血は高血小板群で14%、低血小板群で11%（ハザード比1.32、95%信頼区間：1.00-1.74）、36週時点での慢性肺疾患発症は高血小板群で63%、低血小板群で54%（オッズ比1.54、95%信頼区間：1.03-2.30）であった。その他の二次評価項目には有意差は認められなかった。また、重大な有害事象の発生率は高血小板群で25%、低血小板群で22%であり有意な違いはなかった（オッズ比1.14、95%信頼区間：0.78-1.67）。

対象となった児の在胎週数と体重の中央値はそれぞれ26.6週、740gで、新生児壊死性腸炎や敗血症のハイリスクであり死亡率が高く、重篤な出血を来しやすい。これらの児における予防的に血小板輸血を行う血小板数の基準を2.5万/ μ L未満とした方が従来の5万/ μ L未満に比べ、割り付けから28日以内の死亡またはmajorな出血の頻度が有意に少なく、短期的な予後が良好であることが判明した。成人でも血小板輸血と血栓や死亡に関連があることが報告されており、新生児においても血小板輸血によるリスクがあることが判明した。差が生じた理由は明らかではないが、血小板による炎症作用に加えて輸血による容量負荷によって血管の脆弱性が增強され出血に至ったのではないかと推定された。

また、本研究の限界としては、頭蓋内出血の頻度が高い生後5日以内に登録された児が37%のみであったことである、と述べられている。

なお、訳者の私見であるが、血小板減少を来した原疾患が不明であり、数値のみで一律に輸血を決定していること（特に血小板数5万/ μ L未満での一律な輸血）については研究とはいえ疑問を感じた。また急性期に血小板減少を来していた児を対象としてサブ解析をしてもよいように思われた。