◆ 総 説 ◆

血小板輸血の現状と将来

羽 藤 高 明

Current status and perspectives of platelet transfusion

Takaaki HATO

Key words: platelet transfusion, trigger, dose, pathogen inactivation, storage

羽藤高明

昭和55年 3 月 秋田大学医学部医学科卒業
昭和55年 6 月 愛媛大学医学部第1内科入局
59年 4 月 愛媛大学医学部第1内科助手
平成 4 年 2 月 愛媛大学医学部附属病院輸血
部講師
平成 9 年 6 月 米国Scripps研究所研究員
(Dr. Shattil研究室)
平成11年 6 月 愛媛大学医学部附属病院輸血
部講師

1. はじめに

血小板輸血は、強力な癌化学療法や移植医療を完遂するために不可欠な支持療法であり、その需要は医療の高度化に伴って増加の一途にある。日本での血小板製剤使用量は、現在、年間約 800 万単位（薬価で約 600 億円）に達しており、日本赤十字社から供給されている輸血用血液製剤のなかで供給量が最も多いのは血小板製剤である。血小板輸血は、さまざまな原因によって引き起こされた血小板減少あるいは血小板機能異常に基づく出血を予防ないし治療するために行われていることを考えると、血栓止血学の立場から止血に有効な血小板輸血療法を考えていくことは重要な研究テーマの 1 つであるといえる。現在行われている血小板輸血療法は、ごく一部に科学的エビデンスに裏付けされた基準が示されているものの、数多くの未解決な問題を抱えているのが現状である。本稿では、血小板輸血をめぐる諸問題のうち、今、臨床的に重要な課題となっている「止血に適正な血小板数と投与量（輸血基準）」と「血小板の保存期間延長」に焦点を当て、それらの最近の研究の進歩について述べる。

2. 止血に適正な輸血基準

血小板輸血には活動性出血に対する止血の目的で行われる治療的輸血と血小板減少による重篤な出血を未然に防ぐための予防的輸血がある。治療的輸血では血管損傷部位に強固な止血血栓を形成させ、現在進行中の出血を止めなければならないが、予防的輸血では臓器からの自然出血を防止できる止血能力の獲得が目的になるので、これら 2 種類の輸血で止血に有効な投与基準は異なってくる。さらに、予防的輸血でも、血管損傷を惹起する観血的処置前に行なう場合は自然出血防止の場合と必然的に異なってくる。しかし、血小板輸血が多少過剰になっても有害事象はみられず、多めの基準で輸血すればすべての出血に対応できることになる。実際、そのような医療が行われがちであるが、血小板製剤は限られた高価な資源であり、その安全性が万全でないことは明白な事実である。しかも、今後、少子高齢化社会の到来によって献血数と輸血数の需給バランスが崩れ、近い将来、血小板製剤の供給が困難になることが予測されている。したがって、輸血の適正基準は各患者の病態で要求される止血レベルに応じた必

愛媛大学医学部附属病院輸血部 [〒 791-0295 愛媛県東温市志津川]

Division of Blood Transfusion, Ehime University School of Medicine [Shitsukawa, Toon, Ehime 791-0295, Japan]

Tel: 089-960-5296 Fax: 089-960-5299 e-mail: takahato@m.ehime-u.ac.jp

図1 血小板数と消化管出血量⁷⁾

再生不良性貧血患者における糞便中⁵¹Cr自己赤血球量を血小板数別に示す。

要最低量に設定されるべきである。

1) 予防的輸血

現在行われている血小板輸血の大部分は予防的輸血であり、なかでも特に多い適応は、急性白血病や固形腫瘍に対して強力な化学療法を行った後の血小板減少性出血を未然に防ぐことである。この場合の輸血適正基準は、血小板製剤をいつどのくらい投与すればよいのかによって決められている。「いつ」に関しては、血小板数を指標にした基準が設けられており、従来から血小板数2万/ μ lが輸血のトリガー値として用いられてきた。この値は、今から43年前に報告された急性白血病症例のレトロスペクティブな解析を基に提唱されたものであるが¹⁾、この輸血基準が長年受け入れられてきたのは、臨床的に十分な出血予防効果が得られてきたからである。しかし、前述したように輸血の基準は止血に有効な最低量に設定すべきである。1997年以降、輸血トリガー値に関する無作為対照試験が相次いで報告され、予防的輸血のトリガー値を2万/ μ lから1万/ μ lに下げても出血予防効果は変わらず、1万/ μ lでは2万/ μ lと比べて総輸血量を20-30%節約できることが証明された²⁾⁻⁴⁾。この1万/ μ lという値は、血小板が血管壁の統合性を維持するのに必要な血小板数である7,100/ μ l/dayと近似している⁵⁾。さらに、再

生不良性貧血や骨髓異形成症候群のような慢性血小板減少患者では血小板数を5,000/ μ l以上に保てば出血症状をコントロールできることが示されている⁶⁾。また、再生不良性貧血患者に⁵¹Crでラベルした自己赤血球を投与して24時間蓄便し、消化管出血量を測定した試験では、血小板数5,000/ μ l未満の患者で消化管出血量が急激に増加し、血小板数7,000/ μ l以上でほとんど見られなかった⁷⁾(図1)。これらのことから、ヒトが自然出血の予防に必要な血小板数は、5,000～10,000/ μ lであると推定され、これは正常値の2.5～5%程度に相当する。この事実は、血友病の出血症状が凝固因子活性5%未満で主に見られることと合致していて、ヒトは出血に対して血小板も凝固因子もほぼ同程度の大きな予備能力を保有していると考えられる。

次に、1回の輸血で「どのくらい」の量を投与するのが適切であるのかということに関しては、いまだ明確な解答は得られていない。現在、我が国では1回当たり主として10～15単位の血小板製剤が投与されている⁸⁾。輸血トリガー値を一定に設定した場合、1回投与量を少なくすると輸血回数が増加する関係にあるので、総投与量が最も少なくなる1回投与量を設定することが望まれる。Hershらは、生体内での血小板寿命が血小板数に応じて大きく変化するというカイネティクスを考慮した輸注血小板

表 1 1 回投与量別にみた輸血トリガー値を維持するために必要な血小板製剤単位数⁹⁾

輸血トリガー値 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	血小板数測定回数 (/日)	製剤使用数(血小板減少期間100日当たりの使用単位数)				
		2-unit (4単位)*	3-unit (6単位)	4-unit (8単位)	6-unit (12単位)	10-unit (20単位)
2	1	NA	300	292	300	400
2	2	266	300	320	342	400
1	1	200	201	200	258	340
1	2	200	210	236	270	340
0.5	1	NA	NA	NA	NA	NA
0.5	2	160	180	200	240	290

NA: not applicable (血小板数がトリガー値を越えないか計算上0まで低下するため評価できない)

*( ) 内の単位数は日本で使われている製剤単位数に換算したもの

数予測モデルを用いてさまざまな単位数の血小板製剤を、輸血トリガー値5千、1万または2万/ μl とした場合に必要となる総投与量を算出した⁹⁾(表1)。その結果、トリガー値1万/ μl の場合、1回6単位(日本での単位に換算)を投与した場合は12単位を投与した場合に比べて総投与量は22%少なかった。20単位製剤を使用した場合、投与間隔は長くなるものの総投与量としては最も多くなった。したがって、現在推奨されている輸血トリガー値1万/ μl を用いた場合、このモデルから推定される適切な1回輸血量は、4-6単位ということになる。しかし、この予測には発熱や感染症の存在などが考慮されていない。このような理論モデルではなく、実際に投与量別効果を患者で比較した2つのスタディが最近報告された。1つは、急性白血病患者に6単位(日本の単位に換算)と10単位の血小板輸血を無作為に割り付け、輸血トリガー値を原則1万/ μl として出血症状を比較したもので、WHOグレード2以上のメジャーな出血は両群間に差はなく、6単位群では総輸血量が25%減少したので、低投与量の有用性を示唆している¹⁰⁾。もう1つは、急性白血病ないし自己末梢血幹細胞移植患者を標準量(日本でのほぼ10単位相当量)投与群とその2倍量投与群に無作為に分けたもので、輸血トリガー

値を2万/ μl としての出血症状に差はなかったが、輸血間隔は2倍投与群で長くなり、総投与量に差はなかったのが、高投与量の有用性を示唆している¹¹⁾。これらのスタディの結論は相反するものであるが、輸血トリガー値や投与量の違いの他、解析症例数が少ないこともあり、現段階で適切な投与量を決定することは時期尚早である。現在、米国NIHの後援で multicenter Transfusion Medicine/Hemostasis Network が、輸血投与量に関する大規模無作為盲目試験を行っている。現在までに1,350人の患者が登録され、低、中、高用量(日本での5、10、20単位にそれぞれ相当)の3群間でWHOグレード2以上の出血症状が比較されており、その結果が待たれる。また、輸血トリガー値を厳密に遵守した診療は毎朝の採血や血小板製剤の常時確保を必要とするため実施困難な面もあり、血小板減少期に低用量製剤を定期投与することの有用性についても検討する必要があると思われる。なお、血小板輸血量を少なくしたときの利点として、化学療法後の血小板造血の回復が早まる可能性が指摘されている。これは、輸血血小板が内因性トロンボポエチン(TPO)を吸着してしまうために、血小板造血を遅らせる可能性があるためで、血小板輸血後に血中TPO値は有意に低下することが報告されている^{12) 13)}。実際

に血小板回復期間と輸血量の相関を見た大きなスタディはまだないが、興味深い点である。

2) 予防的輸血は本当に必要か

予防的輸血の基準を設定するのに血小板数がマーカーとして用いられているが、実際に血小板減少患者の出血症状が血小板数単独によって規定されているわけでないことは臨床でよく経験することである。米国の大規模調査においても重篤な出血症状と血小板数の間には相関がみられなかった^{14) 15)}。従来から、出血リスクを高める要因として、発熱、感染症、凝固異常、局所的組織破壊（肺炎、胃潰瘍、ウイルス性膀胱炎など）があげられてきた。出血症状の発現には多岐の要因が絡んでおり、出血リスクからみた患者の層別化を行うことが予防的投与の適応を決める上でより重要なことと思われる。このような層別化基準はまだ設定されていないが、少なくともすべての症例に対して一律に血小板数を指標に予防的輸血を行うことがベストであるとは思えない。最近、予防的輸血の必要性に関するプロスペクティブスタディが行われた^{16) 17)}。発熱、感染症や凝固異常のない急性骨髄性白血病あるいは自己末梢血幹細胞移植患者において、予防的輸血を行わないで出血症状を呈したときのみ治療的輸血を行ったところ、重篤な出血に至った症例は皆無であった。したがって、発熱などのない安定した患者では、治療的輸血で対応しても、止血効果は十分得られることが示唆された。これらのスタディをもとに、今後、予防的輸血 vs 治療的輸血での大規模な無作為試験が行われると、出血の低リスク患者に対する予防的輸血の必要性についての結論が得られるであろう。

3) 観血的処置前の予防的輸血

肝生検や腰椎穿刺などの観血的処置前に行われる予防的輸血では、血小板減少による自然出血の予防基準よりも血小板数を高めに設定すべきと考えられる。従来から、この基準は、血小

板数 5 万/ μ l に設定されてきたが、経験的合意に基づいて決められたものでエビデンスはない。これまでに観血的処置前の予防的輸血に関するスタディがいくつか行われ、肝生検では 3 万/ μ l、腰椎穿刺では 1 万/ μ l の基準で問題ないとの報告もある^{18) 19)}。しかし、無作為対照試験は未だ実施されていない。実際のところ、観血的処置局所からの出血症状は、血小板数よりも処置手技の優劣によってより大きく左右される印象があるので、処置前血小板数から出血程度を予測することはなかなか難しい。

4) 治療的輸血

治療的輸血は、点状出血や紫斑などの軽微な出血症状（WHO グレード 1）を対象としたものでなく、大量の鼻出血、血尿や消化管、肺、脳からの出血のように生命に関わる出血（WHO グレード 2～4）に対して適応がある。したがって、治療的輸血は予防的輸血と対照的に、アグレッシブに行うべきであるが、重要なことは、患者が呈している出血症状が血小板減少に基づくものだけであるのか否かを見極めることである。例えば、人工心肺使用による心臓手術患者では血小板減少とともに止血困難な出血（oozing）がみられるが、これらの患者では線溶能が亢進しており、抗線溶剤の大量投与が周術期出血量を有意に減少させることが知られており²⁰⁾、同様の効果が生体肝移植例でも証明されている²¹⁾。治療的輸血は、血小板数を 5 万/ μ l 以上に維持するように行われているが、治療的輸血を必要とする患者は生命に関わる病態にあることが多く、輸血トリガー値を設定するための無作為対照試験を行うことが倫理的に困難であるため、治療的輸血基準は臨床経験に基づく合意で決められている。

5) 輸血禁忌の病態

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）やヘパリン起因性血小板減少症（HIT）では、血小板減少の原因が血小

血小板の多発による消費にあるので、血小板輸血は病態を悪化させる。血小板輸血の禁忌疾患にもかかわらず、血小板数の減少だけから輸血されてしまう症例が時折あり、私どもも血小板輸血後に錯乱状態になって入院してきた TTP 症例を経験している。輸血トリガー値にこだわりすぎて、血小板輸血禁忌疾患のことを忘れてしまわないよう血栓止血学会から広く呼びかける必要がある。

3. 血小板製剤の保存期間延長

血小板製剤は室温で振とうしながら保存する。室温保存の理由は、冷却した血小板は輸血後の寿命が極端に短くなるためであり、振とうするのはバッグ内の酸素濃度を一定に保つためである。製剤の有効期限は我が国では3日、欧米では5日であり、この期限は、保存に伴う血小板機能の低下よりも、室温保存のために細菌汚染の恐れがあることによって制約されている。米国の細菌汚染調査 (BACON study) では、血小板輸血での感染例が10万件に1件、死亡例が50万件に1件の割合で発生していると推測され、細菌汚染による敗血症は、米国での輸血関連死因の第2位になっている²²⁾。血小板製剤の短い有効期限のため、日本では5.4% (32億円/年) の製剤が血液センターから出庫されることもなく廃棄されている。したがって、保存期間の延長は大きな経済的効果を生むが、その達成にはまず細菌汚染の問題を解決しなければならないことになる。本稿では、病原体を不活化する試みと血小板の冷蔵保存を可能にする試みについて紹介する。

1) 病原体不活化

米国のバイオベンチャー企業であるシーラス社は、新規合成ソラレン誘導体 S-59 (塩酸アモトサレン) と紫外線照射によって、病原体や白血球の核酸らせん構造に架橋を形成させ、核酸複製を阻害する技術を開発した。米国バ

クスター社は、この原理を組み込んだ装置 (INTERCEPT Platelet System) を開発し、欧州で第3相試験が行われた結果、その有用性が認められ、欧州ではすでに市販されている²³⁾。米国でも最近、大規模な第3相試験の結果が報告され、その有用性が確認された²⁴⁾。この方法は、DNA および RNA をターゲットとしているので、細菌だけでなくウイルスや混入白血球をも破壊するが、核のない血小板には障害を与えないという好都合なシステムである。問題なのは、微量の S-59 が生体内に入ることによる長期副作用が未知な点と、製剤コストが高くなる点 (約50%増) である。日本赤十字社でも複数のセンターにこの装置を搬入し、現在、独自の評価試験を行っている。

2) 冷蔵保存

血小板を冷蔵保存することが可能になれば、細菌感染は大幅に減少するであろう。現在、冷蔵保存されている赤血球製剤の細菌汚染による敗血症発生率は血小板製剤の1/50である²²⁾。しかし、冷蔵保存した血小板を輸血しても血小板数の増加が得られないことは血小板輸血が臨床応用されてすぐ気づかれていた。その機序として、低温暴露は血小板の形態変化を惹起し、血小板の活性化が起こるため、このような変形活性化血小板は生体内で速やかに除去されるためと長年漠然と信じられてきた。このような変化を防止するさまざまな試みも行われたが、結局うまくいかず、血小板は室温で保存する以外にないとの結論になって今日に至った。ところが、2003年、Harvardの研究グループは、冷蔵保存血小板が生体内で破壊されるメカニズムをみごとに解明し、さらにそれを防止する方策を提唱した^{25) 26)}。冷蔵保存したマウス血小板は、室温保存血小板に比べて、輸血後の生体内寿命は極めて短くなるが、それぞれの血小板が破壊される場所は全く異なっていて、室温保存血小板が脾臓に集積していくのと対照的に、冷蔵血小板は肝臓、特に Kupffer 細胞に特異的な集積

図2 マウスへの血小板輸血後寿命 (循環血液からの消失率)²⁵⁾

(左) 冷蔵血小板は室温保存血小板よりも速やかに血中から除去される。これは、血小板形態変化阻害剤によっても阻止されない。

(右) CR3 (integrin $\alpha M\beta 2$)-null mouse では冷蔵血小板の輸血後消失速度は室温保存血小板と同じであり、冷蔵保存による寿命短縮が見られなくなる。

が見られた。そこで、Kupffer 細胞が持つ抗体非依存性スカベンジャー受容体である CR3 (インテグリン $\alpha M\beta 2$) に注目し、 $\alpha M\beta 2$ ノックアウトマウスに冷蔵保存血小板を輸血したところ、輸血後血小板寿命は大きく改善された (図 2)。 $\alpha M\beta 2$ は血小板膜蛋白 GPIb α をカウンターレセプターとすることが報告されていて、両者の結合の意義が推測されたので、GPIb α 細胞外ドメイン欠如血小板を用いて冷蔵血小板輸血を行ったところ、輸血後寿命はやはり大きく改善された。また、冷蔵血小板表面の GPIb α 分布を免疫電顕で見るとクラスティングを生じていることがわかった。これらの所見から、冷蔵血小板は GPIb α のクラスティングを生じ、これを肝マクロファージ (Kupffer 細胞) の $\alpha M\beta 2$ 受容体が認識して貪食するメカニズムが考えられた。ここで重要なことは、クラスティングした GPIb α への vWF 結合能は保たれていて、また、低温暴露によって血小板が活性化された所見が見られなかったことであり、さらに、 $\alpha M\beta 2$ ノックアウトマウスに輸血された冷蔵血小板はトロンビンによる活性化が正常にみられ、マウス尾創部での血小板凝集塊形成にも参画していたことから、冷蔵血小板は輸血後に生

図3 血小板の冷蔵保存によって生じる輸血後血小板寿命短縮は UDP ガラクトースの添加によって著明に改善される²⁶⁾。

体内で正常な止血機能を有しているものと考えられた。そこで、 $\alpha M\beta 2$ による GPIb α の認識を阻害することさえできれば、冷蔵保存血小板輸血の実用化につながることになる。彼らのグループは、 $\alpha M\beta 2$ が GPIb α 細胞外ドメインにある糖鎖の中の β -N-acetylglucosamine を認識していて、GPIb α のクラスティングが生じると、avidity が増加して $\alpha M\beta 2$ - GPIb α 結合が生じるようになることを提唱し、この結合が uridine diphosphate-galactose (UDP ガラクトー

ス) という糖を血小板に添加することによって特異的に阻害されることを見出した²⁶⁾。実際に、UDP ガラクトースは冷蔵保存による輸血後寿命短縮を防止し (図 3), 血小板機能にも悪影響はなく, トロンビン凝集は冷蔵保存 12 日後の血小板でも低下が見られなかった。UDP ガラクトースは細胞の正常構成成分であり, ヒト体液中にも存在していて, マウスに対する毒性も観察されなかった。生体内にある糖を単純に添加するだけで血小板の冷蔵保存が可能になるというのは驚くべき発見であるが, 実用化までには追試を含めた広範な試験が必要である。

4. おわりに

止血に適正な血小板輸血量と血小板製剤保存期間の延長に関する現在の問題点とその打開に向けての動きについて述べた。将来の血小板輸血として, 人工血小板^{27) 28)} や ES 細胞から血小板を作り出す再生医療^{29) 30)} が考えられ, それらの研究は着実に進歩しているが, 輸血医療への臨床応用にはまだ隔たりがあるので, 今回は文献をあげるにとどめた。現在, 行われている血小板輸血療法の大きな問題点は, 検査データの 1 つである血小板数の値に執着し過ぎていることである。世界中の医師が, まだ見ぬ重篤な出血を恐れて血小板数を補正することに懸命になっている。しかし, 血小板輸血の最終目的は止血にある。血栓止血学は, 元来, 出血性疾患との戦いから築き上げられてきた学問であり, 出血機序を専門的に扱ってきた。したがって, われわれ血栓止血学を専門とする者は, 血小板数だけにとらわれない, 止血に適正な輸血基準の設定に積極的に関与していく必要がある。この血栓止血学から輸血医療へのアプローチが, 臨床に直結した問題の解決に結びつくことを願っている。

文 献

- 1) Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel NM: The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* **266** : 905-909, 1962.
- 2) 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 versus 20,000/ μ L. *J Clin Oncol* **15** : 1143-1149, 1997.
- 3) Rebutta P, Finazzi G, Marangoni F, Avvisati G, Gugliotta L, Tognoni G, Barbui T, Mandelli F, Sirchia G: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* **337** : 1870-1875, 1997.
- 4) Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gacke R, Geer T, Harms P, Loeffler B, Ohl S, Otremba B, Raab M, Schonrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H: Safety and cost effectiveness of a 10×10^9 /L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20×10^9 /L trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **91** : 3601-3606, 1998.
- 5) Hanson SR, Slichter SJ: Platelet kinetics in patients with bone marrow hypoplasia: Evidence for a fixed platelet requirement. *Blood* **66** : 1105-1109, 1985.
- 6) Sagmeister M, Oec L, Gmur J: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood* **93** : 3124-3126, 1999.
- 7) Slichter SJ, Harker LA: Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in platelet production. *Clin Hematol* **7** : 523-539, 1978.
- 8) 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** : 1187-1192, 2004.
- 9) Hersh JK, Hom EG, Brecher ME: Mathematical modeling of platelet survival with implications for optimal transfusion practice in the chronically platelet transfusion-dependent patient. *Transfusion* **38** : 637-644, 1998.
- 10) Tinmouth A, Tannock IF, Crump M, Tomlinson G, Brandwein J, Minden M, Sutton D: Low-dose prophylactic platelet transfusions in recipients of an autologous peripheral blood progenitor cell transplant and patients with acute leukemia: a randomized controlled trial with a sequential Bayesian design. *Transfusion* **44** : 1711-1719, 2004.
- 11) Sensebe L, Giraudeau B, Bardiaux L, Deconinck E, Schmidt A, Bidet ML, LeNiger C, Hardy E, Babault C, Senecal D: The efficiency of transfusing high doses of platelets in hematologic patients with thrombocytopenia: results of a prospective, open, blinded end point (PROBE) study. *Blood* **105** : 862-864, 2005.
- 12) Kuter DJ, Rosenberg RD: The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during Busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* **85** : 2720-2730, 1995.
- 13) Möller P, Andersson PO, Andersson AC, Wadenvik H: Plasma thrombopoietin concentrations in response to platelet transfusion therapy. *Acta Haematol.* **102** : 131-134, 2000.
- 14) Bernstein SH, Nademanee A, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, DiPersio J, Rondon G, Champlin J, Barnett MJ,

- Cornetta K, Herzig GP, Vaughan W, Geils G, Keating A Jr, Messner H, Wolff SN, Miller KB, Linker C, Cairo M, Hellman S, Ashby M, Stryker S, Nash RA: A multiple study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* **91** : 3509-3517, 1998.
- 15) Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S: Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusion. *Transf Med Rev* **16** : 34-45, 2002.
  - 16) Schefer-Eckart K, Reinel H, Fuerst S, Birkmann J, Gallmeier WM, Wandt H: Prophylactic platelet transfusions are not necessary for clinically stable patients after autologous peripheral stem cell transplantation (ASCT). *Blood* **100** : 57a, 2002 (abstr).
  - 17) Wandt H, Reinel H, Schefer-Eckart K, Wilhelm M, Birkmann J, Gallmeier WM: New strategy for platelet transfusion in patients with acute myeloid leukemia: routine prophylactic transfusion replaced by therapeutic transfusion. *Blood* **100** : 706a, 2002 (abstr)
  - 18) Wallace MJ, Narvios A, Lichtiger B, Ahrar K, Morello FA Jr, Gupta S, Madoff DC, Hicks ME: Transjugular liver biopsy in patients with hemorrhagic malignancy and severe thrombocytopenia. *J Vasc Interv Radiol* **14** : 323-327, 2003.
  - 19) Howard SC, Gajjar A, Ribeiro RC, Rivera GK, Rubnitz JE, Sandlund JT, Harrison PL, de Armendi A, Dahl GV, Pui CH: Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA* **284** : 2222-2224, 2000.
  - 20) Milas BL, Jobes DR, Gorman RC: Management of bleeding and coagulopathy after heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* **12** : 326-336, 2000.
  - 21) Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, Groenland TH, Januszkiewicz A, Lindgren L, Palareti G, Hermans J, Terpstra OT: Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomized double-blind study. EMSALT study group. *Lancet* **355** : 1289-1290, 2000.
  - 22) Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR: Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* **41** : 1493-1499, 2001.
  - 23) van Rhenen D, Guliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Kluter H, Vermeij H, Kappers-Klunne M, de Greef G, Laforet M, Lioure B, Davis K, Marblie S, Mayaudon V, Flamen J, Conlan M, Lin L, Metzel P, Buchholz D, Corash L: Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* **101** : 2426-2433, 2003.
  - 24) McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, Stadtmayer EA, Lopez-Plaza I, Coutre S, Strauss RG, Goodenough LT, Friley JL, Raife T, Cable R, Murphy S, Howard F IV, Davis K, Lin JS, Metzel P, Corash L, Koutsoukos A, Lin L, Buchholz DH, Conlan MG: Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Blood* **104** : 1534-1541, 2004.
  - 25) Hoffmeister KM, Josefsson EC, Falet H, Denis CV, Bergmeier W, Mayadas TN, von Andrian UH, Wagner DD, Stossel TP, Hartwig JH: The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell* **112** : 87-97, 2003.
  - 26) Hoffmeister KM, Josefsson EC, Isaac NA, Clausen H, Hartwig JH, Stossel TP: Glycosylation restores survival of chilled blood platelets. *Science* **301** : 1531-1534, 2003.
  - 27) Levi M., Friederich PW, Middleton S, De Groot PG, Wu YP, Harris R, Biemond BJ, Heijnen, HFG, Levin J, Ten Cate JW: Fibrinogen-coated albumin microcapsules reduce bleeding in severely thrombocytopenic rabbits. *Nature Med.* **5** : 107-111, 1999.
  - 28) Teramura Y, Okamura Y, Takeoka S, Tsuchiyama H, Narumi H, Kainoh M, Handa M, Ikeda Y, Tsuchida E: Hemostatic effects of polymerized albumin particles bearing rGPIa/IIa in thrombocytopenic mice. *Biochem Biophys Res Commun.* **306**(1) : 256-60, 2003.
  - 29) Eto K, Murphy R, Kerrigan SW, Bertoni A, Stuhlmann H, Nakano T, Leavitt AD, Shattil SJ: Megakaryocytes derived from embryonic stem cells implicate CalDAG-GEFI in integrin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** : 12819-12824, 2002.
  - 30) Fujimoto TT, Kohata S, Suzuki H, Miyazaki H, Fujimura K: Production of functional platelets by differentiated embryonic stem (ES) cells in vitro. *Blood* **102** : 4044-51, 2003.