

血小板粒度分布に関する 血小板容積最頻値 (P-MFV) の有用性の検討

近藤 明宏^{*1}, 眞鍋 紀子^{*1}, 今井 正^{*1}, 山口 航^{*2},
秋山 佳織^{*3}, 杉 理恵^{*3}, 上原 典子^{*3}

*1 香川県立保健医療大学大学院保健医療学研究科：香川県高松市牟礼町原 281 番地 1 (〒761-0123)

*2 香川県立保健医療大学保健医療学部臨床検査学科

*3 香川県立中央病院 中央検査部

要 旨

多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた血小板測定時に血小板粒度分布異常等が起こると、血小板数以外の平均血小板容積 (MPV) や血小板分布幅 (PDW) といった解析項目が表示されず、血小板の大きさや形態異常の把握などが困難になる場合が多々ある。血小板容積最頻値 (P-MFV) はこのような場合でも測定結果を得られるが、XE-2100 のサービス項目であるため、参考値としての域を出ないのが現状である。また、XE-2100 のアップグレードソフトウェアである IPF master 搭載機器では、網赤血球チャンネル (RET チャンネル) による幼若血小板比率 (IPF%) も測定可能である。IPF% は骨髓での血小板産生の指標であり、血小板移植後の回復期のマーカーなどに有用であるとされている。今回は患者検体 259 件を血小板数により群別し、P-MFV, MPV, IPF% 間の比較検討を行った。その結果、血小板数 5 万 / μL 以上の場合では P-MFV, MPV および IPF% 間に有意な相関性が認められた。P-MFV が、末梢血において MPV に代わる血小板の大きさの参考指標として有用であり、IPF% に準ずる血小板産生能の参考指標となりうる可能性が示唆された。しかし血小板数 5 万 / μL 未満の場合には、P-MFV と IPF% 間に有意な相関性が認められず、P-MFV, IPF% の解釈には注意が必要であると考えられた。

キーワード P-MFV, IPF, MPV, XE-2100, 血小板粒度分布異常

はじめに

多項目自動血球分析装置 XE-2100 (シスメックス社；以下 XE-2100) では、血小板情報として血小板数、平均血小板容積 (Mean Platelet Volume : MPV), 血小板分布幅 (Platelet Distribution Width : PDW), および血小板粒度分布図が表示される。これらは末梢血における血小板の大きさなどの状態把握に重要な項目であり、MPV や PDW は血小板減少性疾患の鑑別にも用いられている^{1,2)}。しかし、血小板粒度分布異常などが起こると血小板数以外の項目は測定不能になりやすく、血小板の状態把握 (大きさ, 形態異常, 大型血小板の出現など) が困難になることが多々ある。このような

場合、XE-2100 では血小板容積最頻値 (Platelet Mean-Frequent Volume : P-MFV) の結果は得られるが、通常は血液像での血小板の確認がなされる場合が多い。また、P-MFV はサービス項目であるため参考値としての域を出ることがないのが現状である。

また、XE-2100 のアップグレードソフトウェアである IPF 解析プログラム (IPF master) を搭載している分析装置では、網赤血球測定チャンネル (RET チャンネル) を用いた幼若血小板比率 (Percentage of Immature Platelet Fraction : IPF%) の測定が可能である^{3,4)}。IPF% は血小板産生能の指標としての有用性が報告されており、血小板減少性疾患の鑑別や悪性腫瘍に対する化学療法および造血幹細胞移植後の血小板回復期の予測マーカーとしても用いられ

ている⁵⁻¹⁵⁾。さらに幼若な血小板はそのサイズが大きく、IPF%には大型血小板が多く含まれていると考えられる⁴⁾ため、血小板サイズの情報をある程度反映している。

本来、血小板粒度分布は対数正規分布を取るため、我々は大型血小板が増加すると粒度分布は大型血小板の側に広がるがP-MFV そのものの変動は大きくないと考えていた。しかし、大型血小板増加症例でP-MFV 値を検討すると、MPV および IPF% が同様な数値の変化を示している症例が多いことに気付いた。そこで我々は、粒度分布異常が起こっても測定結果が得られる P-MFV に注目した。

今回、MPV 表示検体については、血小板の大きさの指標である MPV を基準として MPV と IPF%、MPV と P-MFV を比較し、さらに IPF% と P-MFV についても比較検討した。また、MPV 非表示検体については、血小板の大きさがある程度反映し、且つ血小板産生能の指標である IPF% を基準として IPF% と P-MFV を比較検討した。これらの解析結果をもとに、P-MFV の有用性について検討したので報告する。

対 象

香川県立中央病院で、平成 24 年 1 月から 4 月の間に末梢血血液一般検査とともに IPF 測定を行った患者検体を対象にした。さらに、患者の重複を少なくするため、毎月曜日受診患者に限定し、延べ 259 検体の検査結果を分析対象とした。

本研究においては患者データを取得、閲覧するにあたり、香川県立中央病院の規定する情報システムの利用に関する規約に準じて行った。また、取得した検査データの個人情報の管理や患者および検体の取り扱いなどについても、倫理委員会の規定に準じて適正に行った。

方 法

抗凝固剤 EDTA-2K を用いて採血し、末梢血血液一般検査および網赤血球数測定と同時に IPF% を測定した。

IPF は、XE-2100 の RET チャンネルで測定した。RET チャンネルの測定原理は半導体レーザーを用いたフローサイトメトリー法（光学方式）である。ポリメチレン系色素およびオキサジン系色素を含む網赤血球測定専用試薬 [RET-SEARCH (II)] にて、血小板内の核酸を染色した後、核酸量（蛍光強度）と細胞の大きさ（前方散乱光）により、網血小板を成熟血小板より分画し、核酸含量が多くやや大型の血小板分画を IPF として定量している。本研究では、IPF を血小板に対する IPF の比率 (IPF%) として示した。

血液一般検査成績から粒度分布図、リサーチ (PLT 系) 画面から IPF%、およびサービス画面から参考データとしての P-MFV を確認し、患者別にデータ取得を行うとともに、分析に必要な項目についてデータ整理を行った。

1. 対象データの細分化と解析方法

解析対象データ（延べ 259 件）を血小板数に応じて 5 群（35 万 / μ L 以上、35 ~ 15 万 / μ L、15 ~ 10 万 / μ L、10 ~ 5 万 / μ L、5 万 / μ L 未満）に分類した後、MPV 非表示検体の存在する 35 万 / μ L 未満の 4 群（延べ 251 検体）を MPV 表示・非表示に細分し、解析対象とした。これらの群の MPV、P-MFV、IPF% の各項目間の相関関係を Excel 統計の単回帰分析・検定を用いて検討した。

2. MPV と P-MFV、IPF% の相関性

MPV 表示検体についてのみ、群別に MPV と P-MFV、MPV と IPF% の相関性を検討した。

3. P-MFV と IPF% の相関性

解析対象データ（延べ 251 件）を MPV 表示検体、MPV 非表示検体に細分類し、P-MFV と IPF% の相関性をそれぞれ検討した。

4. MPV 非表示検体の疾患と経過

MPV 非表示であった患者について、情報システムにてカルテを参照し、主要な疾患ごとに分類して MPV 非表示となる患者疾患および経過について可能な限り検討した。

また、測定期間中に MPV、P-MFV および IPF% のデータの経過を追うことができた特発性血小板減少性紫斑病／免疫性血小板減少症 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura/Immune Thrombocytopenia: ITP) 症例の経時的変化を示した。

結果

1. 対象データの細分化

延べ 251 検体のデータを血小板数によって分類し

た内訳は、35～15万/μL (MPV 非表示検体数 6 検体 / 75 検体中), 15～10万/μL 群 (18 検体 / 56 検体中), 10～5万/μL 群 (19 検体 / 44 検体中), 5万/μL 未満群 (29 検体 / 76 検体中) であった (表 1)。

2. MPV と P-MFV, IPF% の相関性

MPV と P-MFV は、血小板数に関わらず全ての群で有意な相関性を認め (図 1), MPV と IPF% も同様に、全ての群で有意な相関性を認めた (図 2)。

表 1. 検体の分類

	MPV 表示検体	MPV 非表示検体
35～15万/μL 群 (75 検体)	69	6
15～10万/μL 群 (56 検体)	38	18
10～5万/μL 群 (44 検体)	25	19
5万/μL 未満群 (76 検体)	47	29
合計	179	72

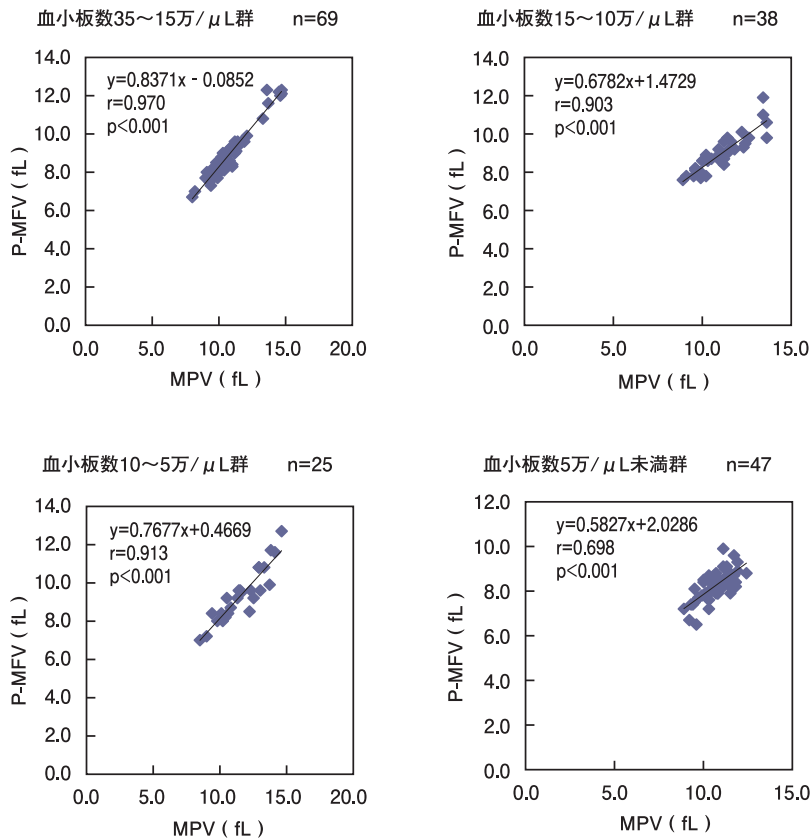


図 1. MPV 表示検体における MPV (fL) と P-MFV (fL) の相関性

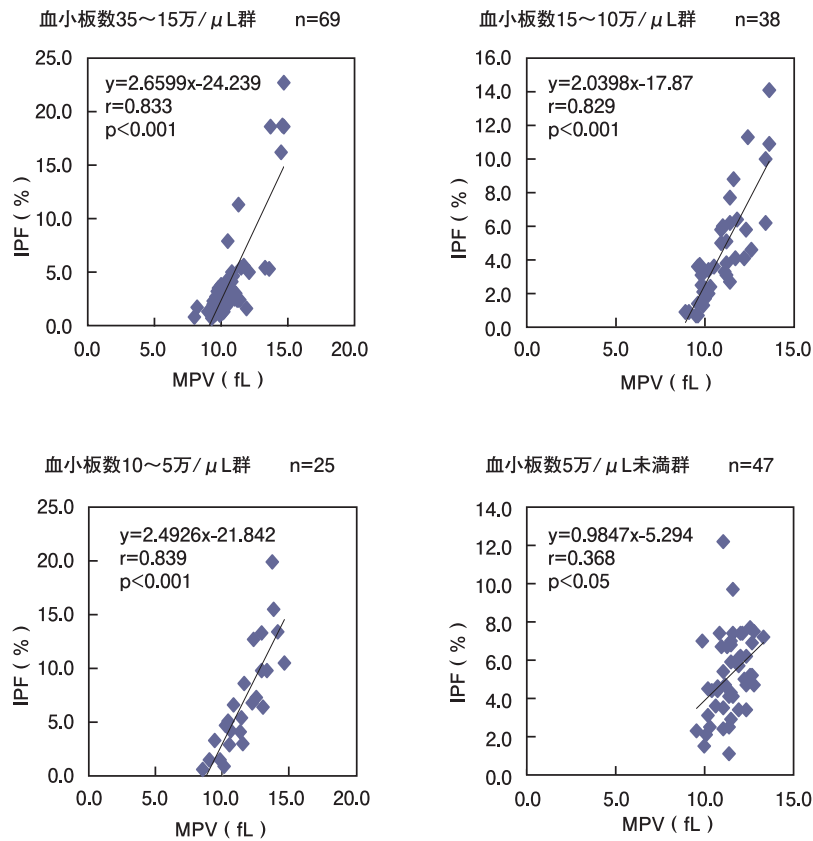


図2. MPV 表示検体における MPV (fL) と IPF (%) の相関性

3. P-MFV と IPF%の相関性

- 1) 解析対象データ (延べ 251 件) を MPV 表示検体, MPV 非表示検体に細分類すると, MPV 表示検体は 179 検体, MPV 非表示検体は 72 検体であった.
- 2) MPV 表示検体 (179 検体) と MPV 非表示検体 (72 検体) は, どちらも, 血小板数 5 万/ μ L 以上の 3 群では P-MFV と IPF% に有意な相関性を認めたが, 血小板数 5 万/ μ L 未満群では有意な相関性は認めなかった (図 3, 4).

4. MPV 非表示検体の疾患と経過

MPV 非表示の患者 43 人のうち最も多い疾患は肝

臓癌などの肝疾患 (12 人) であり, 次いで ITP (7 人), 心房細動などの心疾患 (6 人), 骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes : MDS (4 人)), リンパ腫 (3 人), 糖尿病 (3 人) であった (表 2).

経時的変化例を示した ITP 患者は, 入退院を繰り返し, 血小板数高度減少を起こしていた例である. 測定期間中, MPV が測定できていたのは 17 回中 4 回であった. 経時的変化を見ると, 血小板数はほとんどの場合で 5 万/ μ L 未満であったが, 血小板数が低くなると P-MFV や IPF% は高くなり, 血小板数が高くなると低くなるというように, P-MFV, IPF% が同様の変化を示していた (表 3, 図 5).

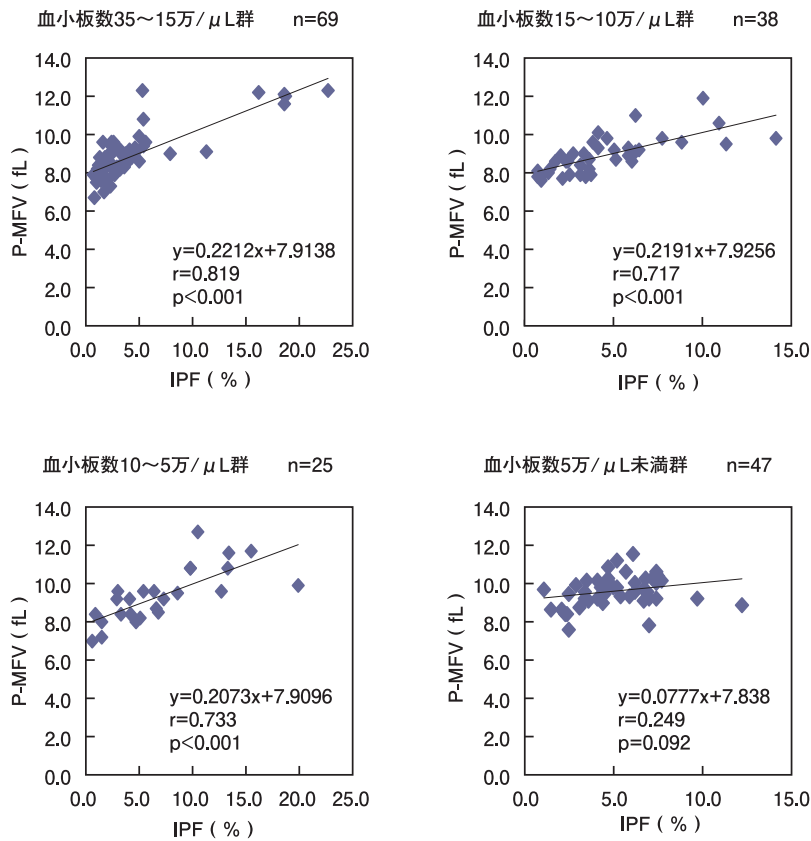


図3. MPV 表示検体における P-MFV (fL) と IPF (%) の相関性

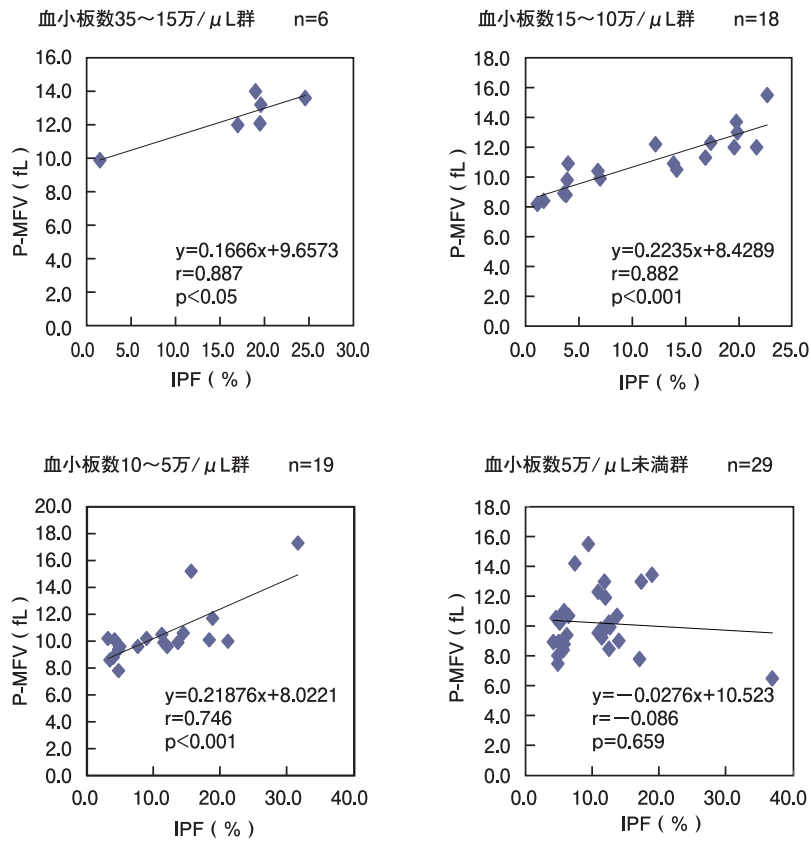


図4. MPV 非表示検体における P-MFV (fL) と IPF (%) の相関性

表2. MPV 非表示検体の疾患の分類

疾患名	人数(人)	割合(%)
肝疾患(肝癌、肝転移、肝障害など)	12	27.9
特発性血小板減少性紫斑病	7	16.3
心疾患(心房細動、心筋梗塞など)	6	14.0
骨髄異形成症候群	4	9.3
リンパ腫	3	7.0
糖尿病	3	7.0
その他(SLE、DIC、脾腫、腫瘍)	8	18.6

表3. ITP 患者の検査値の推移

Analysis Date	MPV (fL)	PLT (×10 ⁴ /uL)	IPF (%)	P-MFV (fL)
2012/2/27	---	4.8	6.4	10.7
2012/3/5	---	1.7	10.9	12.3
2012/3/12	13.0	6.5	6.4	9.6
2012/3/19	---	4.6	5.7	11.0
2012/3/28	---	4.0	9.8	11.5
2012/3/29	---	3.5	10.5	10.5
2012/3/30	---	4.5	8.2	10.6
2012/4/2	---	4.5	4.5	10.5
2012/4/3	---	2.0	6.6	10.9
2012/4/4	---	3.4	3.4	9.9
2012/4/6	---	0.6	9.3	10.1
2012/4/9	---	1.7	7.3	14.2
2012/4/10	10.9	4.1	5.4	9.5
2012/4/11	---	2.3	5.2	9.9
2012/4/12	---	1.3	9.4	11.3
2012/4/13	10.3	4.2	1.9	8.7
2012/4/18	13.1	9.1	6.9	10.3

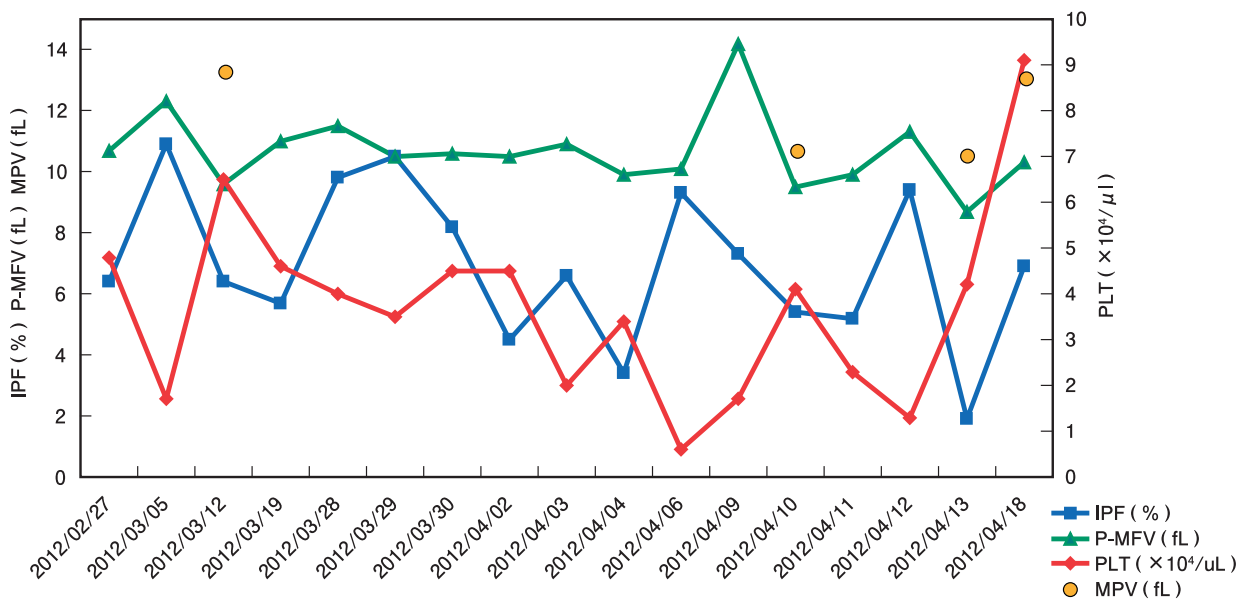


図5. ITP 患者の血小板数、P-MFV (fL)、IPF (%) の経時的変化例

考 察

今回、XE-2100 を用いて測定された P-MFV の有用性について検討した。

MPV の基準範囲は XE-2100 の Clinical Reference Range (Sysmex 発行) によると 9.0 ~ 12.5fL であり、今回は 15fL まで増加したのが見られた。P-MFV の基準範囲は磯野らの報告¹⁶⁾ によると 7.84 ~ 10.2fL であり、今回の検討では 16.5fL まで増加していた。IPF% の基準範囲は野村らの報告⁵⁾ によると $2.8 \pm 1.4\%$ 、小池らの報告⁶⁾ では $2.89 \pm 1.18\%$ であり、今回は 37% まで増加していた。

今回の検討で MPV が表示されている場合は、血小板数に関わらず、MPV と P-MFV、MPV と IPF% では 4 群とも有意な相関性が得られ、特に、MPV と P-MFV は良好であった ($p < 0.001$) (図 1, 2)。また、MPV 表示、非表示に分類した場合の P-MFV と IPF% の相関性においても、血小板数 5 万 / μ L 以上の 3 群では有意な相関性が得られた (図 3, 4)。しかし、血小板数 5 万 / μ L 未満群では有意な相関性が得られなかった (図 3, 4)。よって、血小板数高度減少時 (血小板数 5 万 / μ L 未満) には粒度分布異常を考慮し、P-MFV の解釈に注意が必要であると考えられた。

血小板数高度減少時に関する報告には、「血小板粒度分布は血小板数が 3 万 / μ L 以下では対数正規分布の形状が崩れ、その分布異常性を判定するには適さなくなる」という報告¹⁷⁾ や「IPF% は、血小板数 2 万 / μ L 以下では CV 値が高くなる」などの報告¹⁸⁾ がある。XE-2100 においても、電気抵抗方式と光学方式の 2 つの血小板情報があり、血小板数 5 万 / μ L 未満などの条件をふまえた「スイッチングルール」によって、光学方式による測定結果が採用されている¹⁹⁾。よって、血小板数高度減少時には、電気抵抗方式で測定される血小板数や P-MFV、MPV の信頼性の低下は否めないが、光学方式で測定されている血小板数や IPF% はある程度の信頼性があると考えられる。

また、今回示した ITP 症例の経過の結果では、IPF% は血小板数と逆の動態を示した。つまり、血小板数の上昇に先んじて IPF% は上昇した。このことは、IPF% は血小板産生を反映しているパラメー

ターであることを裏付けている。P-MFV は IPF% と概ね同様の変化を示しており、MPV が測定できていたのはわずか 4 回であった。よって IPF% が利用できない場合には P-MFV を参考にする意義があり、この例のように、より多くの指標から疾患の経過をみることが、分析装置の限界を埋めることに繋がると考えられる。さらに、MPV 非表示検体の約 6 割は血小板数 5 万 / μ L 以上であったことから、MPV が非表示となった検体において血小板の大きさの指標としての P-MFV の意義は大きいと考える。

以上の解析結果から、血小板数 5 万 / μ L 以上の検体では、P-MFV が MPV に代わる血小板サイズの参考指標として有用であり、IPF% に準ずる血小板産生の参考指標となりうる可能性も示唆された。この P-MFV を臨床現場で活用するためには、P-MFV を従来のサービス画面からリサーチ (PLT 系) 画面に表示させ、速やかに閲覧できるようにすることが必要である。しかし、血小板数 5 万未満 / μ L の群では P-MFV と IPF% の相関性はみられなかったため、疾患の経過をみる際に血小板数の動態を示す参考として臨床現場で確認していく必要がある。

今回の解析対象データの中で MPV 非表示となった 72 検体中、大型血小板または血小板凝集のコメント表示検体は 19 検体、破碎赤血球出現のコメント表示検体は 17 検体であった。血小板凝集検体は粒度分布異常や凝集により血小板数の信頼性が低いため、IPF%、MPV、P-MFV に影響すると考えられるが、大型血小板の存在は IPF% に反映され、MPV、P-MFV も高値となる。破碎赤血球の出現は、MPV や P-MFV に影響すると考えられるが、IPF% には影響を与えない。よって破碎赤血球や血小板凝集が起こると IPF% と MPV、P-MFV が乖離する可能性があると思われる。今回の検体中には、破碎赤血球や血小板凝集のコメント表示検体が存在したが、結果に大きな乖離は認めなかった。しかし、破碎赤血球が大量に出現した場合や強い血小板凝集が認められた場合の影響についての詳細な検討はできていないため、今後の課題としたい。

本研究の要旨は、第 7 回 日本臨床検査学教育学会学術大会 (2012 年、8 月) において発表した。

参考文献

- 1) 海渡健. 血小板指数の臨床的意義. Lab Clin Pract. 2010; **28** (1): 26-31
- 2) Kaito K, et al. Platelet size deviation width, platelet large cell ratio, and mean platelet volume have sufficient sensitivity and specificity in the diagnosis of immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2005; **128**: 698-702
- 3) シスメックス株式会社 開発本部. 多項目自動血球分析装置 XE-2100 の概要. Sysmex J. 1999; **22** (1): 76-84
- 4) 西郷勝康 他. XE-2100 RET チャンネルを用いた新しい指標の臨床的有用性. Sysmex J. 2007; **30**: 3-18
- 5) 野村努 他. 多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた幼若血小板比率測定 of 臨床的有用性: 化学療法および造血幹細胞移植後の血小板回復時期の予測マーカーとして. 日本輸血細胞治療学会誌. 2009; **55** (6): 691-697
- 6) 小池由佳子, 矢富裕. 網血小板/幼若血小板比率の臨床応用. 血栓止血誌. 2008; **19** (4): 459-461
- 7) 永井直治, 前川芳明, 松尾収二. 幼若血小板比率を用いた骨髓抑制後の血小板回復の予測. 日本検査血液学会雑誌. 2007; **8** (2): 186-191
- 8) 戸松宏明 他. 血小板減少性疾患における幼若血小板全自動測定 of 臨床的有用性 - XE-2100 / IPF の基礎検討と臨床応用 -. 日本検査血液学会雑誌. 2005; **6** (2): 238-246
- 9) 西山美保 他. 血小板減少症患者における多項目自動血球分析装置 XE-2100 を用いた未熟血小板分画の測定 - 基礎的検討および血小板減少症鑑別診断における有用性の検討 -. 日本検査血液学会雑誌. 2006; **7** (2): 313-318
- 10) 坂口茜 他. DIC スクリーニング検査としての XE-2100 / IPF の診断的有用性. 日臨検自動化会誌. 2007; **32** (1): 34-38
- 11) 工藤洋子 他. 臍帯血移植における自動血球分析装置 XE-2100 を用いた幼若血小板比率 (IPF%) 測定 of 有用性について. 医学検査. 2009; **58** (6): 562
- 12) 永井直治 他. 自動血球計数装置 XE-2100 を用いた未成熟血小板分画 of 臨床的意義. 天理医学紀要. 2005; **8** (1): 64-72
- 13) Briggs C et al. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. Br J Haematol. 2004; **126**: 93-99
- 14) Abe Y et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). Thromb Res. 2006; **118**: 463-469
- 15) Strauss G et al. Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2011; **57** (4): 641-647
- 16) 磯野雪妃 他. 血小板減少時における血小板容積最頻値 [P-MFV] の有用性について. 日本検査血液学会雑誌. 2011; 12 学術集会: S98
- 17) 巽典之 他. 血球計数装置 of 測定原理 - 血球細胞電気抵抗方式計測の変遷. Sysmex J. 1999; **22** (1): 11-28
- 18) 本間喜美子 他. XE-2100 における幼若血小板比率 (IPF) of 血小板数低値域での再現性について. 日臨検自動化会誌. 2007; **32** (4): 489
- 19) 鶴田一人 他. 多項目自動血球分析装置 XE-2100 有用性の評価. Sysmex J. 1999; **22** (2): 195-206
- 20) 井田香織 他. 自動網赤血球測定装置 R-3500 of 血小板数の性能評価. Sysmex J. 1999; **22** (1): 104-111
- 21) 磯野雪妃 他. 血小板減少時における平均血小板容積 (MPV) と血小板容積最頻値 (P-MFV) of 有用性について. 加古川市民病院誌. 2011; (11): 31-33

Examination of the Utility of Platelet Mean-Frequent Volume (P-MFV) when Measuring Platelet Particle Size Distribution

Akihiro KONDO^{*1}, Noriko MANABE^{*1}, Tadashi IMAI^{*1}, Wataru YAMAGUCHI^{*2},
Kaoru AKIYAMA^{*3}, Rie SUGI^{*3} and Noriko UEHARA^{*3}

*1 The Graduate School of Kagawa Prefectural University of Health Sciences Course of Health Sciences, 281-1, Murecho- Hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

*2 Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural University of Health Sciences

*3 Department of Clinical Laboratory, Kagawa Prefectural Central Hospital

SUMMARY

If an abnormal distribution of platelets etc. occurs when measuring using an XE-2100 automated hematology analyzer, results other than those pertaining to platelet count, such as mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW), are not displayed. This often makes it difficult to determine conditions such as the size and morphological defects of platelets. In such a case, the platelet mean-frequent volume (P-MFV) can be measured, but is only useful as a reference value because it is a service item of the XE-2100. Furthermore, with the in-board equipment IPF master software that is an upgrade of the XE-2100, the percentage of immature platelet fraction (IPF%) can also be measured using the reticulocyte channel (RET channel). IPF% is an indicator of platelet production in the bone marrow, and it is considered to be useful as a marker for the platelet recovery period after transplantation. In this study, 259 patient samples were divided into different groups depending on their platelet count and a comparative study between P-MFV, MPV and IPF% was carried out. The results showed a significant correlation between P-MFV, MPV and IPF% when the platelet count was over $5.0 \times 10^9/\mu\text{L}$. This suggests that P-MFV can replace MPV as a reference indicator of the size of platelets in peripheral blood, and can be a reference indicator of platelet hematopoiesis equivalent to the IPF%. However, when the platelet count was less than $5.0 \times 10^9/\mu\text{L}$, a significant correlation was not observed between P-MFV and IPF%. This result indicates that caution must be exercised when interpreting P-MFV and IPF%.

Key Words Platelet Mean-Frequent Volume (P-MFV), Immature Platelet Fraction (IPF), Mean Platelet Volume (MPV), XE-2100, Platelet Abnormal Distribution
