

血小板減少症

矢 富 裕

東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻病態診断医学講座 臨床病態検査医学分野：東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-8655)

キーワード

血小板減少症, EDTA 依存偽性血小板減少症, 巨大血小板, 網血小板, トロンボポエチン

はじめに

すべての血球は骨髄で産生されるが、血小板は、その前駆細胞である骨髄巨核球により産生される。造血幹細胞から巨核球への分化・成熟、さらには、血小板産生において、多くのサイトカインが作用するが、その中でも、主に肝で産生されるトロンボポエチンが最も重要な血小板産生造血因子である。分化・成熟した巨核球は、細胞質が分裂することなく、核が多倍体化しながら成熟し大型化する。この成熟した巨核球の細胞質が最終的に断片化し、血小板が産生される。末梢血中の血小板数は個体間で差が大きく、 $15 \sim 36 \times 10^4/\mu\text{L}$ 程度である。その寿命は8～10日とされ、最終的には網内系で処理される。体内では、血小板全体のおよそ1/3は脾臓にプールされていると想定されている。血小板数は、血小板産生、消費・破壊、分布のバランスにより、循環血液中で一定に保たれているが、これらのバランス機構に異常が発生すれば、血小板数に異常を認めることになる。

血小板は血栓形成において中心的役割を担っており、数・機能の総体としての血小板機能が低下すると、生理的止血能が低下して出血症状がもたらされる。一方、血小板機能が亢進すると病的血栓症の発症に繋がる。種々ある血小板疾患の中で、血小板減少症は、重大な出血症状を起こしうるものとして、臨床的に最も重要である。血小板減少症に遭遇したら、その原因を同定することが最も重要であり、これは治療に直結する。本総説では、血小板減少症の臨床の基本を概説する。

なぜ、血小板減少は危険か

血小板は、一次止血栓（血小板血栓）の形成により、生理的止血過程において中心的役割を担う。血小板機能の総体的低下により、初期の止血が障害され、出血時間が延長する。この際、皮膚・粘膜出血が中心であるが、重症になると、頭蓋内出血、消化管出血などの生命を脅かす出血が起きうる。

血小板の異常には、数の異常と機能の異常があるが、日常診療においては、前者、つまり、血小板減少の方が重要である。実際、一次止血能の低下が疑われた場合には、まず、血小板数をチェックし、これに異常がない場合に、血小板機能低下を疑うのが一般的である。

重度の血小板減少を認めた場合には重大出血の危険性があり、緊急の血小板輸血などの対応を含め、受持医が迅速に治療を進めるためにも、検査室から医師へ早急に連絡することが必要である。血小板数低値は、緊急報告（いわゆるパニック値報告）の代表的なものである。

血小板数の測定

1. 血小板数測定の基本

血小板数は、他の血球計数と同時に、EDTA加血液を測定検体として、自動血球計数器で測定する。採血後、速やかに測定することが望ましく、保存する場合は冷蔵とする。

血小板は、赤血球や白血球と比べ容積が非常に小さく、その正確な算定が可能になったのは、それほど昔のことではない。最近の自動血球計数器の進歩

により、以前は問題であった血小板数低値の場合の測定もかなり正確となったが、偽高値・偽低値の可能性を考慮して、検査結果を判読する必要がある。場合によっては、視算法が必要になる。現在の主流である電気抵抗方式・光学的方式に加え、血小板特異抗原を認識する蛍光標識モノクローナル抗体を用いた血小板計数（免疫学的血小板数測定）も可能となっており、より正確な血小板算定が可能になっているが、費用の問題などが存在する。

2. 血小板数の基準範囲と判読の目安

基準範囲：15～36万/μL程度である。出血症状が出現しはじめるのは5万/μL以下、外力なく容易に出血しうるのは2万/μL以下とされているが、同じ程度の血小板減少を認めても、症例により出血症状は異なり、あくまでも目安と考えるべきである。

筆者の施設では、外来患者において、初診時では血小板数5万/μL以下、再診時では前回値5万/μL以上から2万/μL以下になった場合に、緊急異常値

（パニック値）として受持医に連絡している。

3. 血小板数測定時のピットフォール

血小板数に関しては、とくに偽低値が発生する可能性があることに注意する。血小板数低値の結果を得た際は、まずEDTA依存（偽性）血小板減少症を除外することが重要である。抗凝固剤EDTAにより抗体依存性に血小板凝集が起きるものであり、鏡検すれば、血小板凝集塊の存在により、すぐに判別できる（図1）。この場合、他の抗凝固剤で採血して再検する。

また、巨大血小板（図2）の場合も、血小板数の偽低値が発生しうる。正常血小板より大幅に容積が大きい巨大血小板は、通常電気抵抗法に基づく自動血球計数器では血小板と認識されないためである。採血後の血液検体の凝固にも注意する必要がある。

臨床症状に合致しない血小板数低下を認めた場合は、以上の可能性を考慮する。なお、破碎赤血球では、血小板数の正誤差（偽高値）が発生しうる。

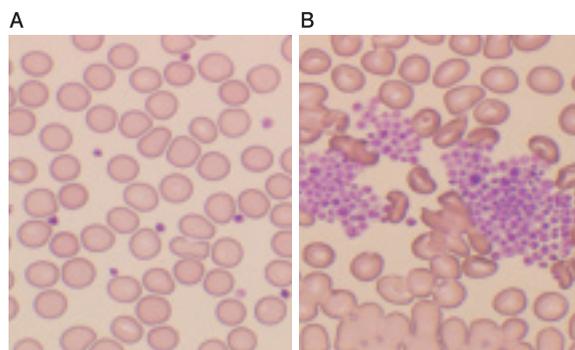


図1. EDTA依存（偽性）血小板減少症

採血直後（A）と採血1時間後（B）の末梢血液像を示す。後者では、巨大な血小板凝集塊を認める。

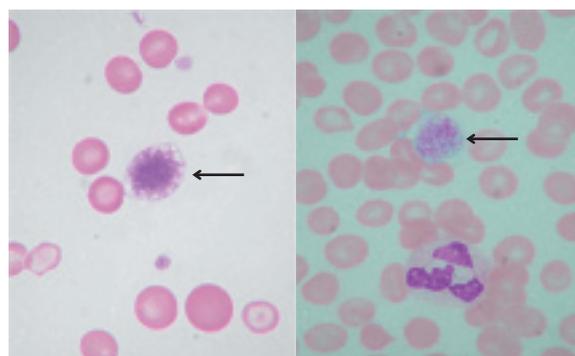


図2. 巨大血小板（矢印）

血小板減少症の鑑別診断

一口に血小板減少といっても、種々の原因がある。的確な治療を行うためには、その原因を同定することが必須である。例えば、大部分の血小板減少症に血小板輸血は有効であるが、血栓性血小板減少性紫斑病のように、原則としてこれが禁忌の疾患もある。

表1には、大まかな機序別に血小板減少を来す疾患を分類した。基本的には、血小板の産生の低下か消費・破壊の亢進かを鑑別することがスタートである。

血小板減少症の治療

基本的には、血小板減少症の治療は、その原因を同定し、それに対する治療を行うのが基本である。例えば、急性白血病では、化学療法などで腫瘍細胞を減少させ、骨髓機能を回復させることにより、つまり、骨髓巨核球を回復させることにより、血小板

数を増加させることを目指す。しかし、通常、これらの根本的治療は、短い日時で達成できないことも多く、高度の血小板減少があり、大出血の危険性がある場合には、緊急的に、血小板減少による出血に対応せねばならない場合もある。血小板減少に対しては、部位的に可能であれば圧迫止血も効果的であるが、最も確実な治療は血小板輸血である。

原則として、血小板数が2～5万/μLでは、止血困難な場合に血小板輸血が必要となる。血小板数が1～2万/μLでは、時に重篤な出血をみることがあり、この場合、血小板輸血が必要となる。血小板数が1万/μL未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため、血小板輸血を必要とすることが多い。なお、血小板数が5万/μL以上では、血小板輸血が必要となることはほとんどない。

ただし、これらはあくまでも一つの目安であり、実際には、出血傾向の程度の観察を念入りに行い、症例毎に血小板輸血の適応を判断する必要がある。

表1. 血小板減少症の鑑別診断

後天性の産生不全による血小板減少	(骨髓巨核球の低形成) 再生不良性貧血, 発作性夜間血色素尿症, 薬剤性骨髓抑制(化学療法など), 放射線障害, ウィルス感染 (無効血小板産生) 巨赤芽球性貧血, 骨髓異形成症候群
骨髓占拠病変に伴う産生低下による血小板減少	急性白血病, 慢性骨髓性白血病急性転化, 悪性リンパ腫・癌の骨髓浸潤
先天性の産生不全による血小板減少	Bernard-Soulier 症候群, May-Hegglin 異常とその類縁疾患(MYH9 異常症), 先天性無巨核球性血小板減少症, 橈骨欠損に伴う血小板減少症(TAR), Wiscott-Aldrich 症候群
免疫学的機序に基づく末梢での消費・破壊亢進による血小板減少	特発性血小板減少性紫斑病, 全身性エリテマトーデス, ヘパリン依存性血小板減少症, 抗リン脂質抗体症候群, 薬剤性(NSAIDなど), 後天性免疫不全症候群(AIDS), 同種免疫性血小板減少症(新生児血小板減少症, 輸血後紫斑病)
非免疫学的機序に基づく消費・破壊亢進による血小板減少	血栓性血小板減少性紫斑病, 溶血性尿毒症症候群, 播種性血管内凝固症候群, 巨大血管腫(Kasabach-Merritt 症候群)
脾機能亢進・血小板減少	肝硬変などの重症肝障害(トロンボポエチンの産生低下も加わる), Banti 症候群
希釈による血小板減少	保存血大量輸血
血小板の体外への喪失	大量出血, 体外循環

血小板数はきわめて重要な情報であるが、この値のみで輸血の適応を決めてはならない。慢性に経過している血小板減少症（再生不良貧血、骨髓異形成症候群など）で、他に出血傾向を助長する合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が0.5～1万/ μL であっても、血小板輸血は不要なことが多い。また、これまで、我が国において、血小板輸血のトリガーポイントは一般に2万/ μL とされてきたが、輸血のトリガーポイントを1万/ μL にした場合と2万/ μL にした場合では重篤な出血性合併症の頻度は変わらないことが複数のランダム化比較試験で示されている。

また、血栓性微小血管障害症に含まれる血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）や溶血性尿毒症症候群（HUS）では、血小板輸血は、血栓の材料を補給することになってしまうので、原則禁忌である。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）¹⁾も血小板輸血は禁忌であるが、本症では、通常、血栓症状が主であり、出血症状は認めない。

血小板減少を来す主な疾患

以下、血小板減少が主症状である代表的病態・疾患の中で、とくに最近、病態解明に関して進歩があったものを略述する。

1. 先天性の産生不全による血小板減少

Bernard-Soulier 症候群（BSS）と May-Hegglin 異常（MHA）は、先天性巨大血小板性血小板減少症²⁾の代表である。BSS では、von Willebrand 因子（VWF）の受容体である血小板膜 GPIb/IX 複合体が先天性に欠損しており、血小板粘着能が低下して一次止血能が障害され、強い出血傾向が生じる。一方、MHA は、巨大血小板、血小板減少、白血球封入体を特徴とし、類縁疾患として、封入体形態が異なる Sebastian 症候群、Alport 症状（腎炎、難聴、白内障）を合併する Fechtner 症候群、封入体を持たず Alport 症状を合併する Epstein 症候群が知られていた。臨床検査所見および臨床症状が異なるため、それぞれは独立した疾患と考えられていたが、何れの疾患も非筋ミオシン重鎖 II A（NMMHC-II A）蛋白をコードする MYH9 遺

伝子異常が原因であることが判明し、包括した MYH9 異常症が提唱されている³⁾。これらの巨大血小板性血小板減少症は、巨大血小板ゆえ、自動血球計数器では、実際の血小板数よりも少なめに算定されることが多い。

他に、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性無巨核球性血小板減少症（トロンボポエチンの受容体である c-mpl 遺伝子変異に起因）、橈骨欠損に伴う血小板減少症（TAR）などがあるが、頻度が少なく、日常臨床で遭遇する機会は少ない。

2. 特発性血小板減少性紫斑病

（idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP）⁴⁾

ITP は、免疫学的機序に基づく末梢での消費・破壊亢進による血小板減少を呈する代表的疾患であり、厚生労働省の難治性特定疾患の一つにも指定されている。ITP の原因については今なお完全には解明されていないが、免疫学的な機序が関与するのは確実であり、自己免疫疾患と考えられる。ITP における血小板減少の主要な原因は、血小板膜に反応する抗血小板抗体と考えられており、抗体産生のメカニズムとしては、他の自己免疫疾患と同様に免疫調節機構の異常が原因と想定されている⁵⁾。

従来、表2の診断基準に従って臨床診断されていたが、近年、診断の進歩がめざましく、新しい診断基準案が提案されている（表3）。ただ、実際には、ITP の診断に関しては、いまだに他の疾患の除外診断が重要である。血球検査では血小板減少以外に特に異常所見を認めない。ただ、出血の持続により貧血を示すことがある。また、血小板減少が先行する再生不良性貧血や骨髓異形成症候群などは ITP との鑑別が難しいことがある。

かなり以前より施行されていた血小板関連 IgG（Platelet-associated IgG ; PAIgG）の測定は 2006 年より保険適応になったが、これの上昇は ITP 以外の血小板減少性疾患でも認められ、その特異性の低さから、診断的意義は少ないとされている。ITP を診断するうえでより特異的な検査が開発されており、血小板膜糖蛋白 GP IIb/IIIa もしくは GPIb-IX に対する自己抗体検出の診断的意義は高いが、その検出感度はやや低い⁵⁾。ITP では、幼若血小板の指標としての網血

表2. 特発性血小板減少性紫斑病の診断基準

厚生省特定疾患 特発性造血器障害調査研究班, 1990 より

1. 出血症状がある
出血症状は紫斑(点状出血および斑状出血)が主で, 歯肉出血, 鼻出血, 下血, 血尿, 月経過多などもみられる. 関節出血は通常認めない. 出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され, 受診することもある
2. 下記の検査所見を認める
 - a. 末梢血液
 - 1) 血小板減少
10×10⁴/μL 以下. 自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する
 - 2) 赤血球および白血球は数, 形態ともに正常
ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い, また軽度の白血球増減をきたすことがある
 - b. 骨髄
 - 1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
巨核球は血小板付着像を欠くものが多い
 - 2) 赤芽球および顆粒球の両系統は数, 形態ともに正常
顆粒球/赤芽球比(M/E比)は正常で, 全体として正形成を呈する
 - c. 血小板結合性免疫グロブリン G (PAIgG) 増量
ときに増量を認めないことがあり, 他方, 本症以外の血小板減少症においても増量を示しうる
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる(注)
4. 1. および 2. の特徴を備え, さらに 3. の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす. 除外診断にあたっては, 血小板寿命の短縮が参考になることがある
5. 病型鑑別の基準
 - 1) 急性型: 推定発病または診断から 6 か月以内に治癒した場合
 - 2) 慢性型: 推定発病または診断から経過が 6 か月以上遷延する場合
 ※小児においては, ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い

注) 血小板減少をきたす疾患としては, 薬剤または放射線障害, 再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群, 発作性夜間血色素尿症, 全身性エリテマトーデス, 白血病, 悪性リンパ腫, 骨髄癌転移, 播種性血管内凝固症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 脾機能亢進症, 巨赤芽球性貧血, 敗血症, 結核症, サルコイドーシス, 血管腫などがある. 感染症については, 特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本症に含める. 先天性血小板減少症としては, Bernard-Soulier 症候群, Wiskott-Aldrich 症候群, May-Hegglin 症候群, Kasabach-Merritt 症候群などがある.

表3. ITP の診断基準案

厚生労働省特発性凝固異常症研究班による, 2007 年

1. 血小板減少 (10×10⁴/μL 以下).
 2. 末梢血塗抹標本で 3 系統すべてに明らかな形態異常を認めない.
 3. 以下の検査所見のうち, 3), 4), 5) のいずれかを含む 3 つ以上を満たす.
 - 1) 貧血がない.
 - 2) 白血球数が正常.
 - 3) 末梢血中の抗 GPII b/III a 抗体産生 B 細胞の増加.
 - 4) 血小板関連抗 GPII b/III a 抗体の増加.
 - 5) 網状血小板比率の増加.
 - 6) 血漿トロンボエチンは軽度上昇にとどまる (<300 pg/mL).
- ・ITP の診断には上記の 3 項目すべてを満たすこと.
 - ・二次性 ITP をきたす疾患または病態 (全身性エリテマトーデス, リンパ増殖性疾患, ヒト後天性免疫不全ウイルス感染症, 肝硬変など) を欠如する場合は特発性 ITP と診断できる.
 - ・3 項目を満たしても ITP として非典型的な所見を認める場合は骨髄検査を行うことが望ましい.

*国際的には, ITP の診断に骨髄検査は必ずしも必要ない (60 歳以上と, 非典型例でのみ推奨される) ことになっているが, 日本では現在のところ, 特定疾患認定のために骨髄検査が必須となっている.

血小板数比率が増加している一方、血清トロンボポエチン値は正常ないしは軽度増加しているのみである。逆に、再生不良性貧血など造血障害（産生低下）による血小板減少では血清トロンボポエチン値は著増する。これらの検査はITPの病態に基づく診断補助であり、将来の有用性が期待されており、後述する。

3. 血栓性血小板減少性紫斑病

(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)⁶⁾

TTPは、血小板血栓の形成に伴う、血小板減少症、細小血管障害性溶血性貧血、発熱、動揺性精神神経症状、腎機能障害の5徴を主症状とし、非免疫学的機序に基づく消費・破壊亢進による血小板減少症の一つとして極めて重要な疾患である。長らく、本疾患の原因は不明であり、類縁疾患である溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)との鑑別も困難な場合が多かったが、ADAMTSファミリーに属する亜鉛型メタロプロテアーゼであるADAMTS13(a disintegrin-like domain, and metalloprotease, with thrombospondin type 1 motif13)がvon Willebrand因子(VWF)切断酵素として2001年に単離・同定されたことにより、飛躍的に解明が進んだ。つまり、ADAMTS13はVWFのA2ドメインに存在するTyr842-Met843間のペプチド結合を特異的に切断するが、何らかの原因によりこの酵素活性の機能不全が引き起こされるとVWFが切断されなくなり、血小板凝集活性の強い超高分子量VWFマルチマー(unusually large VWF; ULVWF)が血漿中に出現することになる。これによる血小板血栓形成の過剰促進が、TTPの発症要因と理解されるようになった。そして、この事実から推察できるように、血漿ADAMTS13活性の著減は、大部分のTTPの診断において極めて重要な検査所見となることが確立した。TTPにはいくつかの病型分類がなされているが、大きく先天性と後天性に大別し、後者に関しては、ADAMTS13活性が著減する定型的TTPとそうでない非定型TTPに分けると理解しやすい。

先天性TTP、つまり、Upshaw-Schulman症候群(USS)はADAMTS13遺伝子異常により、この酵素活性が著減する。一方、定型的TTP(特発性TTPが主)でADAMTS13活性の著減している多くは、

ADAMTS13に対する活性阻害抗体(インヒビター)が産生されることにより発症する。つまり、特発性TTPは自己免疫疾患であるという、以前では考えられない概念が確立している。

血小板減少の鑑別診断に寄与する新しい検査

上述したように、血小板減少を鑑別診断する際に、骨髄での産生低下によるか、それとも、末梢での消費・破壊の亢進によるかを鑑別することが重要であるが、この際、骨髄検査を施行して、骨髄巨核球の増減を確認することが重要とされてきた(表2)。しかし、近年、より侵襲の少ない検査により、生体における血小板動態を知る探求がなされている⁷⁾。その代表的なものを記述する。

1. 網血小板、幼若血小板比率

(immature platelet fraction; IPF)

赤血球造血を反映する指標である網赤血球の、貧血の鑑別診断における意義は、以前より十分に知られている。例えば、赤血球産生の低下によって貧血が生じる場合(再生不良性貧血など)には網赤血球数は低下するが、末梢での消費・破壊が亢進する溶血性貧血では、網赤血球数は増加する。

血小板減少症においても、骨髄から新生した幼若血小板である網血小板の比率および絶対数の測定は、血小板カイネティクス評価法として将来性が期待されている⁷⁾。

分析手段としてはフローサイトメトリーが用いられ、最初に、1990年、thiazole orangeによる染色にて網血小板を測定する方法が報告された。その後、いくつかのグループの報告がなされたが、網血小板比率は、ITPに代表される、末梢での消費・破壊による血小板減少症や化学療法後の血小板回復期などで上昇することが報告され、骨髄における血小板造血の亢進を反映していることが確認された。一方、再生不良性貧血に代表される、骨髄における血小板産生低下による血小板減少症では、網血小板比率は正常域にあるもののその絶対数は低下しており、骨髄における血小板造血の低下を反映していると考えら

れている。

当初報告されたフローサイトメトリーによる網血小板測定法は、通常の病院検査室ではその施行が難しいものであった。また、測定方法が標準化されていないために、その基準範囲は、施設や研究者間でかなりのばらつきがみられていた。これらの問題点を解決するために、自動測定への試みが検討されたが、多項目自動血球分析装置 XE-2100 または XE-5000 (シスメックス社) を用いた幼若血小板比率 (immature platelet fraction; IPF) の測定が注目されている。核酸を染色する蛍光色素としてポリメチン系およびオキサジン系色素を使用したフローサイトメトリー法を原理とするものである。IPF 粒子数の全血小板数に対する百分率で算出・評価され、健常人において平均値が約 3% になるようにゲーティングがあらかじめ設定されている。測定時間は 1 検体あたり約 1 分と短時間であり、迅速に結果が求められる。血液疾患を中心に、近年いくつかの施設で測定され、網血小板比率と同様、骨髄での血小板産生を反映していると認識されている。

小池らも、IPF と従来法による網血小板比率とを

同一検体で測定し、両者の良好な相関を確認している (図 3)⁸⁾。すなわち、ITP 症例や化学療法後の回復期などでは、血小板産生能亢進を反映して両者とも有意に高値であった。一方、再生不良性貧血、本態性血小板血症では有意差は認めなかったが、前者に関しては、IPF 絶対数では、健常人より低値をとることが確認された。さらに、急性リンパ性白血病症例で骨髄移植施行後、経過を追って網血小板比率と IPF (%) を測定したところ、この 2 つの指標ともに末梢血血小板数回復の数日前にピークが認められ、血小板数回復を予測する指標となりえることが示唆された。なお、健康正常人 4 検体の連続 5 回測定において、IPF の変動係数平均値は 10.32% であった⁸⁾。

しかし、その一方、巨大血小板を認める症例を中心に、網血小板比率と IPF (%) に乖離が認められる場合があることが明らかとなった。骨髄異形成症候群の一部、May-Hegglin 異常などにみられ、IPF 測定値が網血小板比率測定値を大幅に上回った。このように、今後のさらなる検討が必要であるが、IPF は自動化された網血小板比率の指標として、その有用性は明らかである。

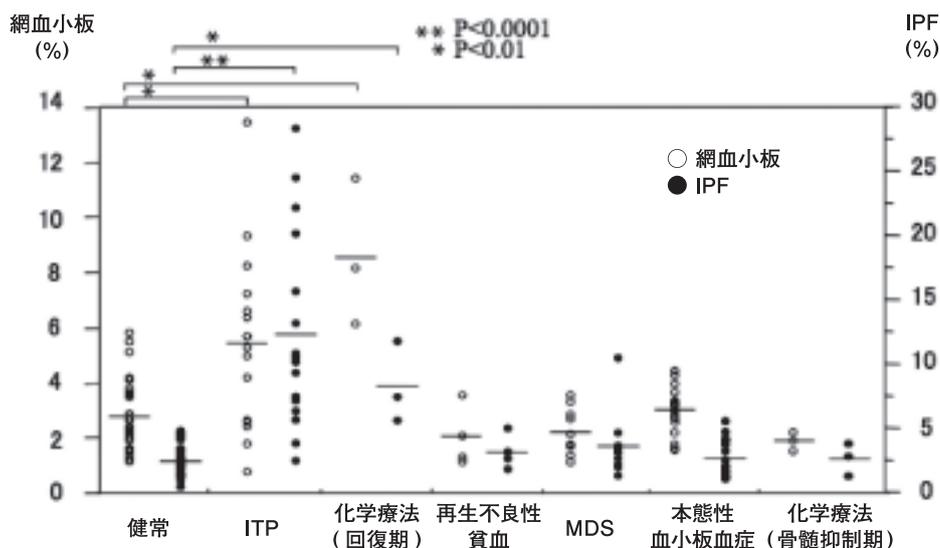


図 3. 網血小板と IPF の造血器疾患別の比較

2. トロンボポエチン (thrombopoietin ; TPO)^{8,9)}

TPO はいままでもなく、血小板産生を促進する最も重要な因子であり、その受容体である c-Mpl を介して作用する。TPO 遺伝子の発現は肝臓、腎臓など種々の臓器で認められるが、その中で肝臓が最も重要と考えられている。貧血の際には腎臓でのエリスロポエチン産生が高まり、フィードバック的機序が働くが、肝臓での TPO 産生に対しては血小板減少が刺激とはならないことが知られており、基本的には、血小板数の増減にかかわらず、TPO の産生は恒常的に一定とされている。ただ、重症の肝障害では、TPO の産生は低下すると思われ、骨髄ストローマ細胞に発現している TPO mRNA のレベルと骨髄血中・末梢血中 TPO 濃度とは正の相関を示すことも報告されている。

血中の TPO 濃度は、主として、血小板/骨髄巨核球の表面の TPO 受容体 (c-Mpl) によって吸着・捕捉されることにより制御されていると考えられている (図 4)。つまり、血小板や巨核球の数が増加すると TPO の吸着量が増加し、血中 TPO 濃度は低下する。その場合、TPO により惹起される巨核球の血小板産生が低下する。逆に、血小板や巨核球の数が減少す

ると吸着される TPO が減少し、血中 TPO 濃度は上昇する。この際は、当然、巨核球の血小板産生能が高まる。当初は、このメカニズムをスポンジ説と称していたが、血小板による吸着だけが問題にされていた。しかし、次に述べるように、再生不良性貧血と ITP における TPO 血中レベルの大きな相違から、巨核球による吸着も重要であると考えられるようになった。

再生不良性貧血患者における血中 TPO 濃度は著増しており、血中 TPO レベルと血小板数は負の相関関係にある。これは、再生不良性貧血においては、巨核球・血小板ともに減少しているため、TPO の吸着が非常に少ないためと考えられている (図 4, 中段)。造血器腫瘍の化学療法後や骨髄移植施行後などを含め、いわゆる無巨核球性血小板減少症においては、再生不良性貧血同様、血中 TPO は著増する。

一方、ITP 症例では、血小板数の減少にもかかわらず血中 TPO 濃度の上昇は軽微で、健常人に比し、微増程度である報告が多い。これは、ITP においては、再生不良性貧血などと異なり、骨髄の巨核球は減少しておらず、これによる吸着があるためと考えられる (図 4, 下段)。

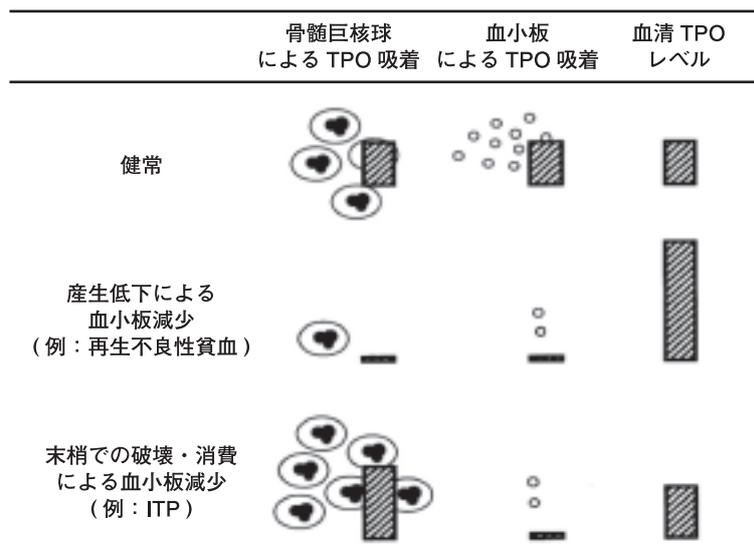


図 4. 血中 TPO レベルの制御

本文を参照.

血小板が増加する疾患であるので、本稿の主題からは、ややはずれるが、本態性血小板血症においては、巨核球、血小板ともに増加しているため、TPO吸着が大となり、当然血中TPOレベルは下がるはずである。しかし、実際には、本態性血小板血症においては血小板TPO受容体の発現が低下している（したがってTPO吸着が少ない）ため、血中TPO濃度はむしろやや上昇していることが多いと報告されている。また、稀であるが、家族性本態性血小板血症の家系が存在するが、これに関しては、TPO遺伝子の変異によるTPO蛋白産生の亢進が原因であることが分子レベルで証明された例が報告されている。この場合は、血小板著増の患者のみに血中TPO濃度著増がみられている。

肝臓はTPO産生の重要臓器であることは上述したが、肝硬変患者では血小板減少があるにもかかわらず、血中TPO濃度は上昇しない。これは、TPOの産生そのものが低下しているためと考えられる。

さらには、TPOの受容体であるc-Mplおよびその下流の情報伝達の異常により、先天性無巨核球性血小板減少症や橈骨欠損を伴う血小板減少症の発症機序を説明する報告がある一方、後天性の無巨核球性血小板減少症の発症機序に関して、抗TPO自己抗体によるものが報告された。この症例では、免疫抑制剤の投与により、抗TPO抗体価の低下、血小板数の改善が認められている。

すでに記述したが、再生不良性貧血では血小板数が減少すると、血中TPO濃度が高くなるが、ITP患者では血小板数が減少しているにもかかわらず、TPO濃度は十分に増加しない。このことから、ITPにおいては巨核球造血の刺激が不十分であり、TPO受容体作動薬が効果を示すと考えられていたが、それが現実のものとなっている⁹⁾。TPOアナログとしてのペプチド化合物もしくは非ペプチド化合物の開発が盛んに行われた結果、2008年、米国において難治性ITPに対してロミプロスチム(romiplostim)とエルトロンボパグ(eltrombopag)が承認され、本邦でも、後者が、2010年12月に、難治性ITPに対して認可された。

以上のように、TPOは、血小板減少症の治療、診断(検査)の両面において、重要性を増している。

おわりに

日常診療においてきわめて重要な病態である血小板減少症の診療においては、その機序を明らかにすることが極めて重要であるが、従来、このための血小板カイネティクス評価法として、骨髓検査が広く施行されていた。しかし、本検査は侵襲があり、患者にとっては負担になるものである。より簡便な検査で、体内の血小板動態を知ることができる検査が普及しつつあり、例えば、典型的ITPでは、骨髓検査は必須でなくなると予想される。従来のITP診断基準(表2)と現在のITP診断基準案(表3)を比較されたい。さらなる発展を期待したい。

参考文献

- 1) 松尾武文. ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin-induced thrombocytopenia: HIT)の診断. 日本血栓止血学会誌. 2008; 19(2): 191-194
- 2) 國島伸治. 先天性巨大血小板症の診断. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(7): 1593-1598
- 3) 國島伸治. 白血球封入体を伴う巨大血小板性血小板減少症とMYH9異常症. 臨床病理. 2009; 57(4): 365-370
- 4) 藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(7): 1619-1626
- 5) 桑名正隆. 抗血小板抗体. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(7): 1580-1585
- 6) 上田恭典. 血栓性血小板減少性紫斑病と溶血性尿毒症症候. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(7): 1627-1633
- 7) 小池由佳子. 幼若血小板(網血小板)とトロンボポエチン. 日本内科学会雑誌. 2009; 98(7): 1575-1579
- 8) Koike Y et al. Clinical significance of detection of immature platelets: comparison between percentage of reticulated platelets as detected by flow cytometry and immature platelet fraction as detected by automated measurement. Eur J Haematol. 2010; 84(2): 183-184
- 9) 宮川義隆. 血小板増加薬の臨床開発. 臨床血液. 2009; 50(10): 1434-1443

Thrombocytopenia

Yutaka YATOMI

Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655

Key Words

Thrombocytopenia, EDTA-dependent Pseudothrombocytopenia, Giant Platelet, Reticulated Platelet,
Thrombopoietin
