

中国における血小板数基準範囲の調査研究

岡田 徳弘^{*1}, 本射 滋己^{*1}, 近藤 民章^{*1}, Meiyi Jiang^{*2}

* 1 シスメックス株式会社中央研究所
セルアナリシスセンター：神戸市西区高塚台4-4-4 (〒651-2271)

* 2 シスメックス株式会社学術部

SUMMARY

私たちは中国江蘇省の蘇州大学附属第一医院における外来において、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以下を示す患者が極めて多いことに気付いた。そこで2000年度には蘇州大学附属第一医院を含む中国3都市在住の病院職員と医学生を対象に血小板数の基準範囲を算出した。さらに2001年には調査対象を中国15都市に拡げ、基準範囲の調査を行った。

その結果、中国においては血小板数が全体的に低値を示す健常者が多い都市、日本や欧米諸国と同等の基準範囲にある都市、そしてその中間を示す都市があることが判った。また、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以下の低値を示す検体においては、大型の血小板が血液塗抹標本上にも多数観察され、自動血球計数装置が計測する平均血小板容積 (MPV) も大きくなっている。したがってMPVの基準範囲も地域ごとに設定しなければならない。

都市によって血小板数の低い健常者が多い理由やその体内での生理的機序については全く判っていない。ただし、血小板数の低い都市に短期間 (3~5日間程度) 滞在すると血小板数の減少とMPVの大型化が認められることから、飲食物などの環境要因がその原因であろうと推定されるが、その物質は特定できていない。

Key Words 血小板数, MPV, 基準範囲, 正常値, 血小板減少, 中国

はじめに

末梢血液中の血小板数の基準範囲は成書や研究者により若干の相違が認められるが、おおむね $100 \times 10^9/L$ から $400 \times 10^9/L$ の範囲とされ、 $100 \times 10^9/L$ 以下が血小板減少症の目安とされている。

著者らは中国江蘇省蘇州医学院 (現蘇州大学医学部) の第一附属医院における外来検査成績において、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以下を示す被検者の比率が極めて高いことに気付いた。

そこで、日本の神戸市を加えて中国3都市 (蘇州, 成都, 哈爾濱) の大学病院勤務の職員及び医学生の

ボランティアを対象とし、血小板数の基準範囲を調査し報告した (2000年)¹⁾。さらに2001年には蘇州, 成都, 哈爾濱の3都市を加えた中国国内15都市において血小板数基準値等を求め、都市間の差異の調査研究を行った。また、本調査研究期間に著者らが中国の特定都市に滞在することにより、血小板数が経日的に減少し、帰国後回復することに気付いた。本稿では2000年度からの調査研究結果と中国滞在による血小板数減少現象についてその概要を報告する。

対象及び方法

1. 対象被検者

1) 2000年度

中国江蘇省蘇州，四川省成都，黒龍江省哈爾濱の大学病院勤務者及び医学生を対象とし，さらに蘇州においては老人検診を加えた。実施にあたってはインフォームドコンセントを行った後，本研究用に作成した問診表に必要事項の記入を依頼した。そしてその後の採血の可否を医師によって判定した。対象とした日本人については神戸市に在住している事務系社員の健診にあわせ，事前の了解を得た後血小板数等を測定した。なお，採血は肘静脈より採血しEDTA-2K入りの試験管(Becton Dickinson)に約2 mL分注し測定に供した。

2) 2001年度

2000年度の3都市を含めた哈爾濱，長春，北京，天津，蘭州，西安，南京，蘇州，上海，成都，武漢，重慶，福州，昆明，廣州の15都市の病院勤務者と医学生の中からボランティアを募り，2000年度と同様に採血し測定した。

3) 中国滞在による血小板数の変動

本研究を実施した日本人4名を対象に中国入国時，中国滞在中及び帰国後の血球数等の測定を行いその変化を調べた。

2. 測定方法

1) 2000年度

1台の自動血球計数装置(Model SF-3000:シスメックス社)を用い順次対象とする都市にその装置を搬入し血球を測定した。装置の正確度はシスメックス社のSF-3000基準装置²⁾で厳密に較正した後，測定期間中は精度管理物質でその正確度を確認した。また蘇州においては全検体を，成都においては血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以下の検体についての血液塗抹標本を作成し，鏡検により血小板凝集の有無と血小板形態の観察を行った。また，血小板数低値の検体の一部はFonio法によりその血小板数を計数し，装置の値との差異がないことを確認した。なお被検者数は1,140名(男性596名，女性544名)となった。

2) 2001年度

中国検験学会との共同研究体制を作り，学会側で選定された各施設で使用されている自動血球計数装置を用いて血球を測定した。各装置間の正確度は精度管理物質の測定値の全施設平均値を基準値とし，この基準値に対する各装置の測定値の差の%を補正率とした。そして被検者の測定値をその補正率で補正した後，基準範囲の算出を行った。なお，精度管理物質での平均値はシスメックス社の基準装置の値とほぼ一致し，設定した補正率は $\pm 3\%$ 以内であった。

また被検者総数は2,329名(男性1,198，女性1,131)となった。

3) 中国滞在による血小板数の変動(2000年)

中国滞在中は本研究に使用した同一装置で血球測定を行い，在日時はシスメックス社の基準血球計数装置で較正された装置(SF-3000)を用いて測定した。

3. 基準範囲の算定

1) 除外基準

本調査研究における基準範囲の算定はNCCLSのガイドライン³⁾にほぼ準拠した。その基準個体の除外基準は，問診票の記載内容から 年齢が18~60才範囲外，Body Mass Indexが17~29の範囲外，自覚症状から健康でないと判断している，妊娠，通院，治療中のいずれかに該当するものとし，これらの被検者は基準値算定対象から除外した。次に血球計数値の白血球数，ヘモグロビン値のいずれかがその対象母集団の95%範囲外(6回の反復切断後)の値となった被検者の血球測定値は基準値算定から除外した。

2) 計算方式

統計処理は市原⁴⁾のプログラム(名称:リファレンスマスター)を用いて最尤推定法によって正規化を行った後，平均値と標準偏差を求め，分布の95%信頼区間を算出し基準範囲とした(パラメトリック法)。

結 果

1. 中国 3 都市と日本 1 都市の結果 (2000 年)

表 1 の通り，中国蘇州の血小板基準範囲は $60 \sim 259 \times 10^9/L$ ，中央値は $119 \times 10^9/L$ ，成都是基準範囲が $52 \sim 202 \times 10^9/L$ ，中央値は $120 \times 10^9/L$ となり，この両都市においては被検者の約 30% が $100 \times 10^9/L$ 以下であり， $300 \times 10^9/L$ を越えるのは 1 例しかなかった。一方，中国哈爾濱での基準範囲は $154 \sim 348 \times 10^9/L$ ，中央値 $235 \times 10^9/L$ となり，対象として選定した日本の神戸の結果と同等であった。この哈爾濱の結果は西欧や日本の多くの報告例と大差は認められなかった。

同時に測定される MPV (mean platelet volume) の基準範囲は，血小板数が低値となる蘇州，成都において哈爾濱や神戸より大きく，血液塗抹標本においても巨大血小板が高頻度で見られた (写真 1)。

次に蘇州の成績において血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以下を示す被検者の割合を年令別に見ると，18～21 才では 22.7%，22～55 才では 36.3%，56～85 才では

15.3% となり，若年層，中年層に比べ高令者層の血小板減少者の比率は低い。また全年令で男女差を見ると，血小板 $100 \times 10^9/L$ 以下を示す比率は男性 28.3%，女性 25.6% とほぼ同率であったが，血小板数基準範囲においては男性 $46 \sim 240 \times 10^9/L$ (中央値 116)，女性 $86 \sim 282 \times 10^9/L$ (中央値 135) となり有意 ($P < 0.0001$) に男性の基準範囲が女性より低い結果となった。

なお，白血球数の基準範囲については他の 3 都市に比べ哈爾濱のみ有意 ($P < 0.0001$) に高値 (中央値で約 $1 \times 10^9/L$) となったが，赤血球数においては都市間の差は認められなかった。

2. 中国 15 都市における血小板基準範囲 (2001 年)

図 1 の通り，血小板数基準範囲の中央値が $156 \times 10^9/L$ 以下を示す低値群 (蘇州，成都など 4 都市)， $194 \sim 209 \times 10^9/L$ の中間群 (天津，西安など 8 都市)， $213 \sim 243 \times 10^9/L$ の高値群 (哈爾濱など 3 都市) に大別できる。しかし，この結果から地域的な片寄り

表 1. 蘇州、成都、哈爾濱、神戸 (日本) における血小板数と MPV の基準範囲 (18～60 歳男女) 神戸を対象として

血小板数 ($\times 10^9/L$)				MPV (fL)			
都 市	検体数	中央値	基準範囲	都 市	検体数	中央値	基準範囲
蘇 州	274	119	60 - 259*	蘇 州	184	13.5	10.9 - 15.8*
成 都	218	120	52 - 202*	成 都	139	14.0	11.8 - 15.6*
哈爾濱	202	235	154 - 348 ^{NS}	哈爾濱	202	11.0	9.5 - 12.9 ^{NS}
神 戸	294	239	151 - 346	神 戸	293	10.6	9.2 - 12.5

* : $p < 0.0001$, NS : Non Significant

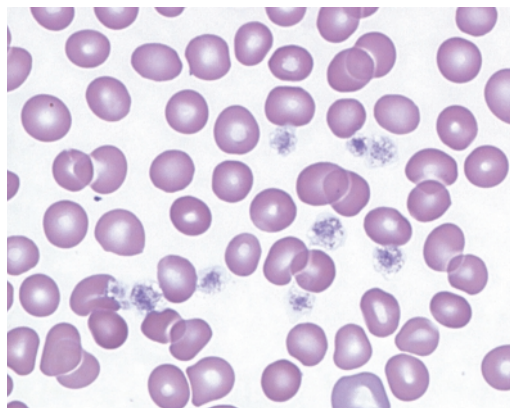
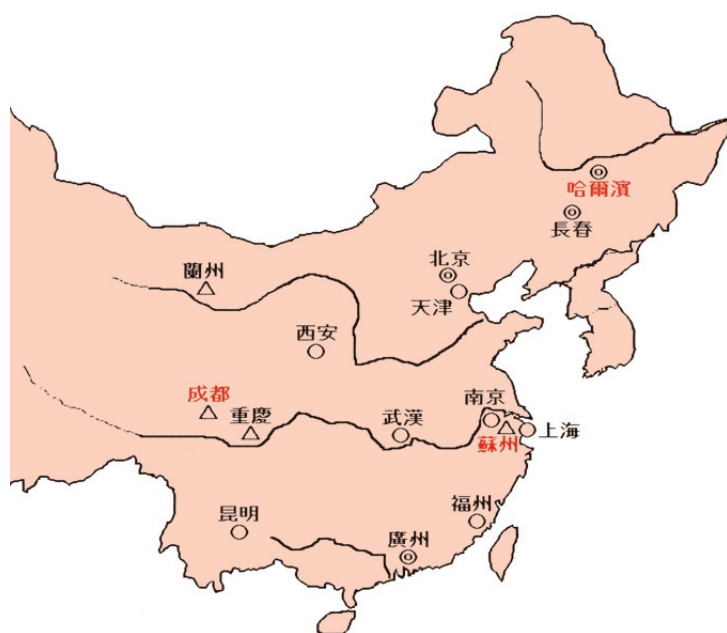


写真 1. 血液塗抹標本の一例 (PLT : $61 \times 10^9/L$, MPV : 17, 3fL)



都市	装置Model	血小板数 (× 10 ⁹ /L)	
		中央値	基準範囲
蘭州	SF-3000	138	70 - 219
蘇州	STKS	144	86 - 337
成都	SE-9500	148	73 - 289
重慶	K-4500	156	92 - 237
武漢	STKS	194	123 - 312
昆明	HEMA CELL-Plus	194	133 - 307
福州	ADVIA-120	200	113 - 302
西安	SE-9000	204	92 - 325
南京	STKS	204	121 - 306
上海	SF-3000	207	111 - 302
天津	SE-9000	209	126 - 350
北京	SF-3000	213	155 - 328
廣州	SE-9000	227	171 - 341
哈爾濱	SF-3000	240	155 - 346
長春	STKS	243	123 - 350
全都市	-	196	90 - 314

SF-3000, SE-9500, K-4500 (Sysmex)
 STKS (Beckman Coulter)
 HEMACELL-Plus (HYCEL)
 ADVIA-120 (Bayer)

図1. 15都市の血小板数基準範囲 (18 ~ 60歳男女)

表2. 中国3都市の血小板数基準範囲の年度変化
 () は中央値

年	蘇州	成都	哈爾濱
2000 (9~11月)	60 - (119) - 259	53 - (120) - 202	154 - (235) - 348
2001 (5~6月)	86 - (144) - 337*	73 - (148) - 289*	155 - (240) - 346 ^{NS}

*: p<0.001 NS: Non Significant

は認められず、高値群も北部の哈爾濱、長春と南部の廣州にあり、低値群も内陸の成都や重慶にも沿岸部の蘇州にも認められた⁵⁾。

蘇州、成都、哈爾濱については2000年、2001年の2年にわたって調査を行ったので、3都市における両年の比較を表2に示した。哈爾濱は両年とも高値群にあり、蘇州、成都は両年とも低値群にある。ただし、成都と蘇州においては2001年の基準範囲と中央値共に2000年度より高い値へと移っているが、同一被検者を測定していないので経年的な変化の有無は判っていない。

そこで、両年度の測定が2000年度は9月上旬、2001年度は5月下旬に行われていることから季節的な変動の可能性を見るため蘇州在住者3名に依頼し、数ヶ月間隔で血小板数を調べた。

表3 蘇州在住者の血小板数の変動

被検者	2000・9	2001・5	2001・11	2002・5
A	90	159	123	169
B	80	135	78	115
C	78	159	88	98
D*	240	259	263	268
E*	290	294	271	290

D*・E* = 日本在住日本人

表3は3名の蘇州在住中国人と2名の日本在住日本人の血小板数の変化を示している。例数が少なく確実とはいえないが、蘇州在住者の血小板数の変動は3名の平均変動係数で29%となり、日本在住者の4%と比べて極めて大きく、月間または季節的な変動が大きいことを示している。

3. 中国滞在による血小板数の変化 (2000年)

本調査研究を実施するため、中国に短期滞在した時の血小板数の変化を3名の日本人について調べた。表4の通り、血小板数基準範囲が高値である哈爾濱においては減少が認められないが、血小板数低値の多い蘇州、成都においては滞在により血小板数が経日的に減少している。図2は成都滞在中及び日本へ

の帰国後も含めた血球計数値の変化の一例を表したもので、滞在2～3日後から急速に血小板数が減少し、若干の遅れをもってMPVが大きくなる。また、帰国後は減少時よりやや緩やかに回復することが判る。そして白血球数と赤血球数は減少増加などの一定の傾向は認められない。この傾向は表4に示した3名においてもほぼ同等であった。

表4. 中国3都市滞在中による血小板数・MPVの変化
(滞在日数5～6日間)

被検者	蘇州		成都		哈爾濱	
	入国時	帰国時	入国時	帰国時	入国時	帰国時
A	297 (100)	254 (86)	269 (100)	230 (86)	273 (100)	264 (97)
B	220 (100)	162 (74)	214 (100)	196 (92)	181 (100)	200 (110)
C	173 (100)	117 (68)	160 (100)	132 (83)	165 (100)	167 (101)

被検者	蘇州		成都		哈爾濱	
	入国時	帰国時	入国時	帰国時	入国時	帰国時
A	10.1 (100)	10.6 (105)	10.6 (100)	11.9 (112)	10.9 (100)	10.9 (100)
B	10.8 (100)	11.8 (109)	11.2 (100)	13.1 (117)	11.5 (100)	11.5 (100)
C	11.0 (100)	12.6 (115)	11.0 (100)	12.1 (110)	11.6 (100)	11.5 (99)

()は入国時の測定値を100とした場合の変化の割合を示す

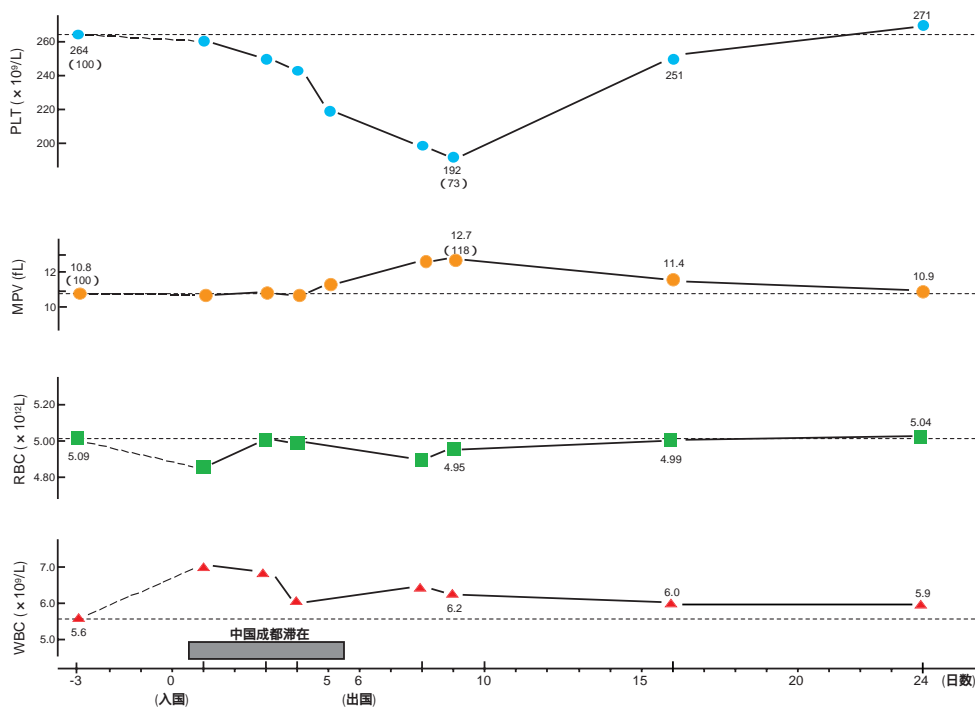


図2. 中国滞在中による血球数の経日変化 (成都)

考 察

血小板数の基準範囲（正常範囲）の研究はFonio法などの用手法の頃から行われており、測定手法ごとに基準範囲は異なっていた⁶⁾。1960年代後半から自動血球計数装置が普及し、それらを使用した研究が行われ、塚田⁷⁾、田部⁸⁾らは病院職員や医学生を対象として血小板数基準範囲を求めている。塚田は平均値 $263 \times 10^9/L$ 、下限 $172 \times 10^9/L$ 、上限 $392 \times 10^9/L$ とし、田部らは平均値 $231.7 \times 10^9/L$ 、範囲は $153 \sim 347 \times 10^9/L$ とし、両者とも性差はないと報告している。

海外においてもBrummitt⁹⁾らはBayer社の総合血液学検査装置ADVIA-120で各種血球パラメータの基準範囲を算出し、血小板数は $133 \sim 367 \times 10^9/L$ で性差なしと述べている。Flegar-Mestric¹⁰⁾らはNCCLSのDocument C20-Pに準拠して8才から70歳までの3,244名を対象として血球計数関連項目の基準範囲を求めた。20才から70才の血小板数の基準範囲は $158 \sim 428 \times 10^9/L$ とし、19才以下の基準範囲は成人とは異なること、女性は男性より高値を示すと報告している。

なお、MPVについては装置メーカーごとにその正確度が異なっており、比較することが出来ないが、Bessmanら¹¹⁾によって報告されている通り、血小板数とMPVは一部の疾患を除き逆相関の関係にある。本調査研究においても、 $8 \mu m$ 以上の巨大血小板の出現が $100 \times 10^9/L$ 以下の血小板数を示す検体においては $6 \pm 2.5\%$ (mean \pm ISD) 認められ、MPVも大きくなっている検体が多い。

これまでの調査研究の結果、中国においては血小板数が低い健常者（健康で通常の生活を営む人）が多数存在し、その基準範囲が低値側にシフトしている都市がある、血小板数の低い都市のMPVの基準範囲は高値側にシフトし、標本上でも巨大あるいは大型の血小板が高率で認められる、 $100 \times 10^9/L$ 以下の低値を示す健常者の比率は女性より男性に多い傾向にあり、高齢者においてはその比率が低い、個人の月間または季節変動が大きい可能性が高い、血小板数低値の多い都市に滞在すると一週間以内の短期間で血小板数の減少とMPVの高値化が認めら

れる、出血時間、血小板凝集能にほとんど異常を認めないこと¹²⁾などが判っている。

これらの結果から血小板減少の誘因は遺伝的要因ではなく、環境的要因の可能性が高いと推測されるがその原因は判っていない。

問診表で調査した範囲においても、食用油として豆油を多く使用している都市と菜油を多用する都市がある。また、日常飲料水も純淨水（蒸留またはイオン交換水）を多用している都市と水道水を多用している都市とがある。すなわち、経済成長と共に急速に変化しつつあるが、物流システムの関連からも都市の食物は周辺の農村などから主として供給されている。また内陸部や水郷地域では多くの淡水動物も食用されている。一部の大都市周辺を除くとハウス栽培も少なく、季節の野菜はその生育季節に供給されている。そして全般的に脂質の摂取量は相当多量と思われるが北部は動物油脂が多く、中南部は植物油の摂取量が多い傾向にある。従って各種脂肪酸の摂取量なども地域差や個人差が大きいことが推測される。その他、香辛料の多用（北部、西部）、化学調味料の多量消費など、中国料理特有の材料や調理法があり、都市ごとに特徴ある料理を形成している。したがって、これらの環境が血小板数基準範囲の都市間差となっており表れていると考えられる。

Dyerberg¹³⁾らがエスキモーに血栓症疾患が少ないのは血漿脂肪酸組成に原因があると報告して以来、血漿脂肪酸組成と血小板機能、食物摂取と脂肪酸の関係などに関する研究が数多く報告されている。

Rustemeijer¹⁴⁾らは1日3gの魚油（エイコサペタエン酸）を透析患者に8週間投与し、血清脂質などの変化と共に血小板数の変化を報告している。その成績では投与前血小板数 $224 \times 10^9/L$ が8週間後には $168 \times 10^9/L$ に減少（25%減）し、投与中止8週間後には投与前の数に戻っている。またSaynor¹⁵⁾らは15名の健常者と92名の患者に魚油を長期投与し、血清脂質、出血時間と共に血小板数の変化を報告しており、魚油の投与により有意に血小板数が減少している。ただし、両論文とも血小板数減少の機序については言及しておらず、エイコサペタエン酸以外の脂肪酸の摂取と血小板数の関連を示した報告もまだ見

い出せていない。

血小板減少が脂質の過剰摂取による可能性は十分あり得るが、その他の飲食物あるいは食物間の相互作用なども考えられ、現時点では全く解明出来ない。

今後血小板低値群と高値群の食物摂取調査などを行い、摂取物・量の対比から原因物質の特定へと進める予定である。また、血小板数が減少し巨大血小板が増加する体内での造血機序についても現在不明であり、引き続き、網血小板やTPOなどの分析を続けて産生不全、破壊亢進などの切分けとその機序の解明を行いたいと考えている。

謝 辞

終わりにあたり本調査研究に参加し協力していただいた蘇州大学医学部血液研究所の阮（Ruan）教授とそのスタッフの方々、同大学附属第一医院の呉（Wu）主任とそのスタッフの方々、そして共同研究班の班長として調査研究を進めていただいた中国検験学会会長の丛（Gong）教授（北京301病院）と研究班参加施設の方々や、多くのボランティアに深謝いたします。

またご指導いただいた慶應義塾大学医学部池田康夫教授、山口大学医学部市原清志教授に感謝いたします。

参考文献

- 1) Ruan C, Wu Y, Okada T, et al.: Studies on reference intervals for platelet counts in three cities in china and one in Japan, *Thromb Haemost*, 88 : 111 ~ 114, 2002.
- 2) 岡田徳弘 : 血球分析装置における標準化. *臨床検査*, 44 : 827 ~ 834, 2000.
- 3) NCCLS Document. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guidelines, NCCLS Document, C28-A (4), 1995.
- 4) 市原清志 : 基準範囲設定における基準個体の選別・統計処理上の問題点と対応. *臨床検査*, 40 : 1383 ~ 1392, 1996.
- 5) 丛玉隆, 他 : 中華検験医学雑誌投稿中.
- 6) 血球計数の正常値と異常値. 新版日本血液学全書 13 血液学的検査・正常値, pp. 87 ~ 93, 丸善, 東京, 1979.
- 7) 塚田理康 : 血小板数. *総合臨床*, 27 : 2205 ~ 2210, 1978.
- 8) 田部陽子, 佐藤尚武, 三宅一徳 : 自動血球計測値に関する検討 (第二報) *順天堂医学*, 42 : 349 ~ 356, 1996.
- 9) Brummitt D, Berker H : The determination of a reference range for new platelet parameters produced by the Bayer ADVIA 120 full blood count analyzer. *Clin Lab Haem*, 22 : 103 ~ 107, 2000.
- 10) Flegar-Mestric Z, Nazor A, Jagarinec N : Heamatological profile in healthy urban population (8 to 70 years of age). *Coll Antropol*, 24 : 185 ~ 196, 2000.
- 11) Bessman D, Williams L, Gilmer R : Mean platelet volume: The inverse relation platelet size and count in normal subjects and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol*, 76 : 289 ~ 293, 1981.
- 12) 近藤民章, Ruan C, 本射滋己 : 中国3都市における血小板数基準範囲設定の研究. *日本検査血液学会雑誌*, 3 (学術集會号): 587, 2002.
- 13) Dyerberg J, Bang H : Lipid metabolism, atherogenesis, and haemostasis in Eskimos : the role of the prostaglandin-3 family. *Hemostasis*, 8 : 227 ~ 233, 1979.
- 14) Rustemeijer C, Bilo H.J.G, Beukhof J.R, et al.: The effect of fish oil concentrate on serum lipids and lipoproteins in patients on maintenance hemodialysis. *Current Therapeutic Research*, 43 : 559 ~ 567, 1988.
- 15) Saynor D, Verel D, Gillott T: The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and Angina. *Atherosclerosis*, 50 : 3 ~ 10, 1984.

Investigation on the Reference Intervals of the Number of Peripheral Blood Platelets in China

Tokuhiro OKADA, Shigemi MOTOI, Tamiaki KONDO, Meiyi Jiang

Central Research Laboratories, Cell Analysis Center, Sysmex Corporation,
4-4-4 Takatsukadai Nishi-ku, Kobe 651-2271.

SUMMARY

We found that many ambulatory patients have less than $100 \times 10^9/L$ peripheral blood platelets at the First Hospital of Suzhou University in Suzhou, China. In 2000 the reference intervals of the platelet was calculated from the samples of hospital staff and medical students living at three cities in China including the Suzhou University Hospital. In 2001 the same calculation was expanded to fifteen cities in China.

Consequently, we found that there are three levels of platelet numbers in China. One shows a similar range as the USA, Europe, and Japan. The second indicates clearly a lower range of platelets, and the third indicates a middle range of these two ranges. In the blood samples with less than $100 \times 10^9/L$, many large platelets were observed on the smear samples and Mean Platelet Volume (MPV) was also large on the automated hematology analyzer. This finding suggested that the MPV reference intervals should be determined for each city in China.

It was unclear why this occurs in the different cities and how such small numbers of platelets can work in the body. When tourists stayed in the cities where residents had small platelet numbers, it was discovered that after a 3-5 day stay that they had a decreased platelet number and an enlarged MPV. It was suggested that the cause of this seems to be an environmental factor such as food and drink, however it could not be identified.

Key Words Platelet Number, Mean Platelet Volume, Reference Intervals, Normal Value, Thrombocytopenia, China
