



# 先天性血小板異常症

国立病院機構名古屋医療センター  
臨床研究センター  
高度診断研究部分子診断研究室  
國島伸治

- 先天性血小板減少症を疑う時
  - 血小板形態
- 先天性血小板減少症の分類
  - 原因遺伝子、病因
- 先天性血小板減少症の鑑別診断
  - 小型・正常大
  - 大型

# 先天性血小板減少症を疑う時

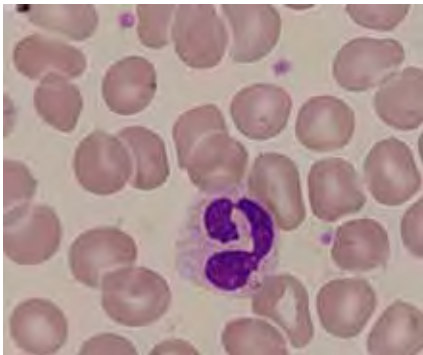
- 血小板減少症の家族歴がある
  - 病歴、服薬
- 血小板減少症と出血傾向以外の臨床症状がある
  - 血小板減少に比較して出血傾向が強い
  - 理学的所見
  - 精神発達遅滞、免疫異常、腎炎、難聴
- 血小板サイズ、塗抹標本所見に異常がある
  - 血小板形態
  - 白血球、赤血球
- ITPの治療に不応性である
  - 過去の血小板数

# ITPとの鑑別

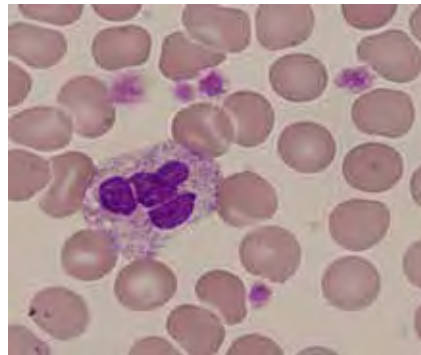
- 先行感染が不明確な場合
  - 前医からの引き継ぎ
- 大型血小板
  - 大きい血小板もある位
- 出血症状
  - 血小板数に見合った症状
- 家族歴
  - ITPの母体から出生した新生児

# 血小板サイズ

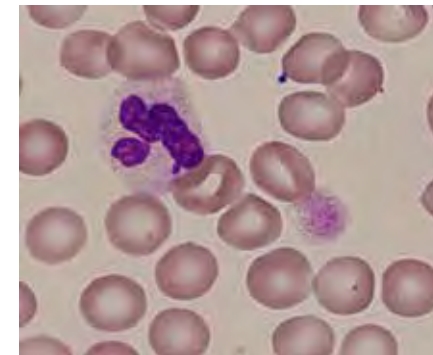
- MPV(平均血小板容積)と目視による評価を行う
  - 巨大血小板: 赤血球大(直径 $8\mu\text{m}$ )以上
  - 大型血小板: 正常血小板の2倍程度(直径 $4\mu\text{m}$ )
  - 正常大血小板: 正常人血小板サイズと同等
  - 小型血小板: 正常大血小板サイズ以下



正常大血小板



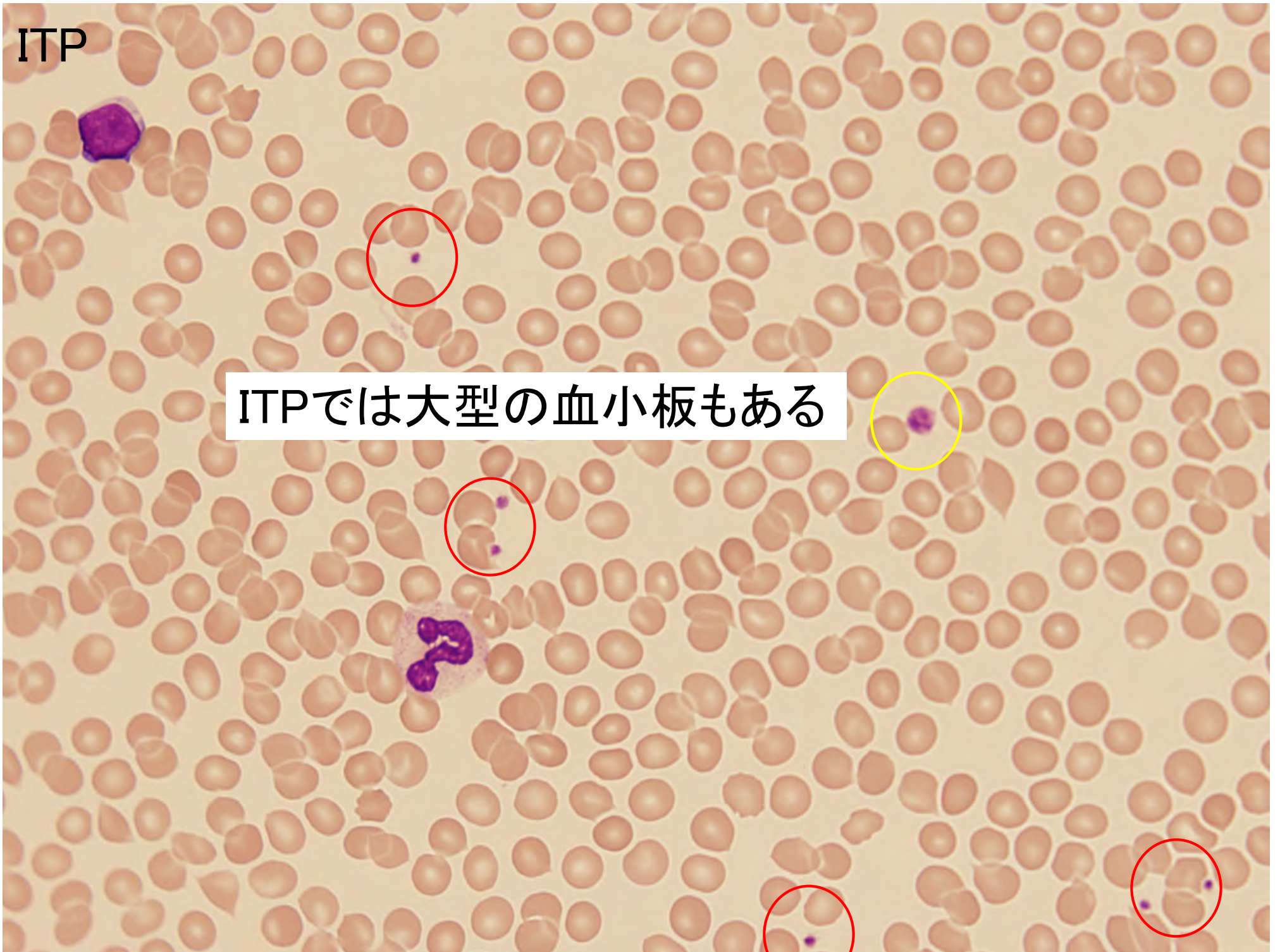
大型血小板



巨大血小板 (対物100倍)

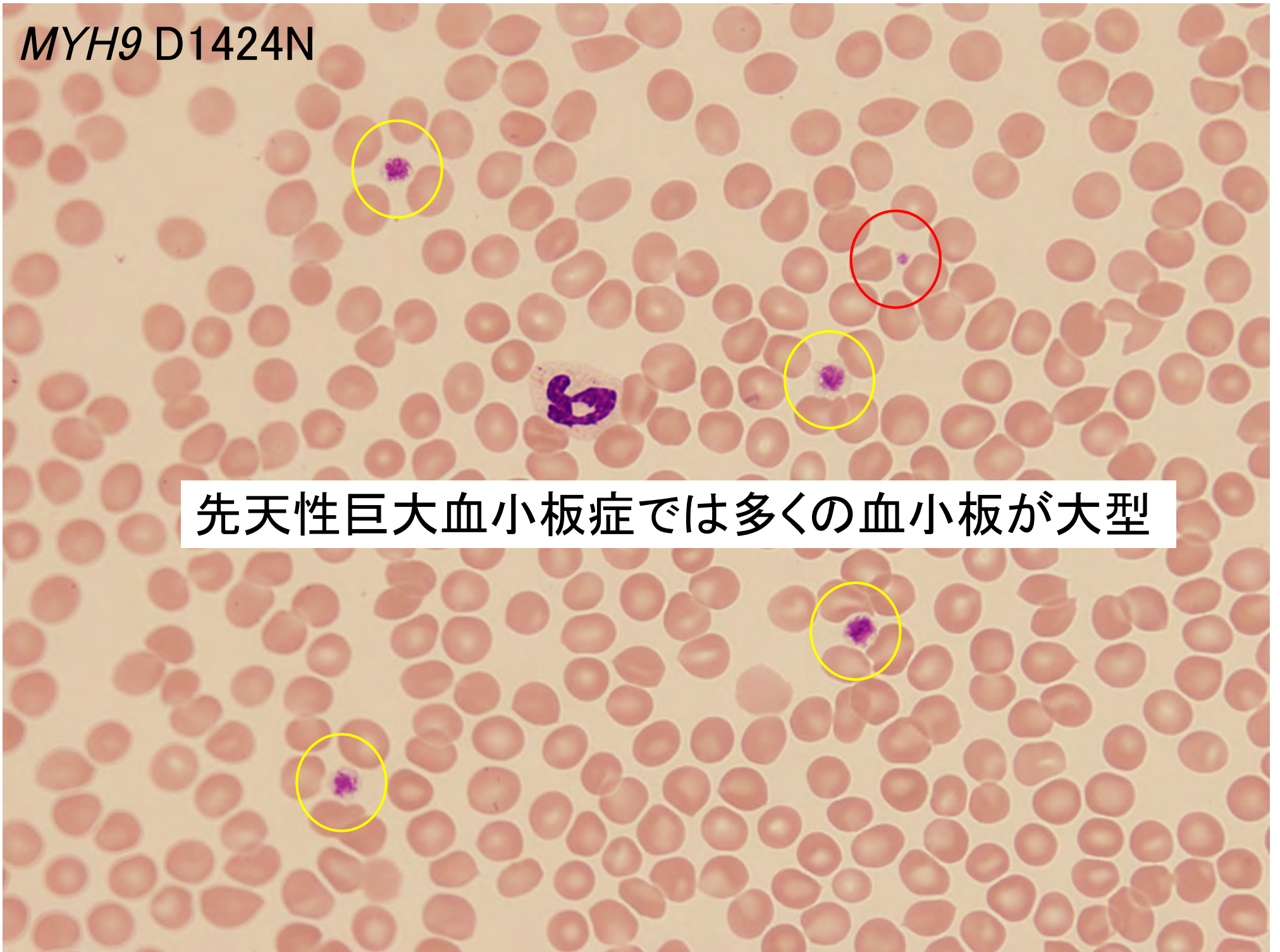
ITP

ITPでは大型の血小板もある



MYH9 D1424N

先天性巨大血小板症では多くの血小板が大型



- ITPでは大型血小板が見られるが全体の10数%以下
  - 正常大血小板が主
- 先天性巨大血小板症では一様に血小板が大きい
  - 40%以上が大型／巨大



# 血小板サイズによる先天性血小板減少症の分類

## Small platelets

- Wiskott-Aldrich syndrome : *WAS, WIP*
- X-linked thrombocytopenia : *WAS*
- *FYB* thrombocytopenia : *FYB*

## Normal-sized platelets

- Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia : *MPL*
- Thrombocytopenia with absent radii : *RBM8A*
- Congenital thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis : *HOXA11, MECOM*
- Familial platelet disorder and predisposition to AML : *RUNX1*
- Autosomal dominant thrombocytopenia, THC2 : *ANKRD26*
- Cytochrome C thrombocytopenia : *CYCS*
- *ETV6* thrombocytopenia : *ETV6*
- *SLFN14* thrombocytopenia : *SLFN14*
- *SRC* thrombocytopenia : *SRC*

## Large platelets

- *MYH9* disorders (May-Hegglin anomaly) : *MYH9*
- Bernard-Soulier syndrome : *GP1BA, GP1BB, GP9*
- DiGeorge/Velocardiofacial syndrome : 22q11 del (*GP1BB*)
- GPIIb/IIIa macrothrombocytopenia : *ITGA2B, ITGB3*
- *ACTN1* macrothrombocytopenia : *ACTN1*
- Type 2B von Willebrand disease : *VWF*
- Gray platelet syndrome : *NBEAL2*
- Arthrogryposis, Renal dysfunction, and Cholestasis syndrome : *VPS33B, VIPAS39*
- *TUBB1* macrothrombocytopenia : *TUBB1*
- X-linked macrothrombocytopenia : *GATA1*
- Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome : 11q23 del (*FLI1*)
- Sitosterolemia : *ABCG5, ABCG8*
- Periventricular heterotopia : *FLNA*
- *GFI1B* macrothrombocytopenia : *GFI1B*
- *PRKACG* macrothrombocytopenia : *PRKACG*
- *CDC42* macrothrombocytopenia : *CDC42*
- *DIAPH1* macrothrombocytopenia : *DIAPH1*
- *TRPM7* macrothrombocytopenia : *TRPM7*
- *TPM4* macrothrombocytopenia : *TPM4*

# 巨核球造血と血小板産生

巨核球増殖・分化    巨核球分化・成熟    血小板放出・成熟

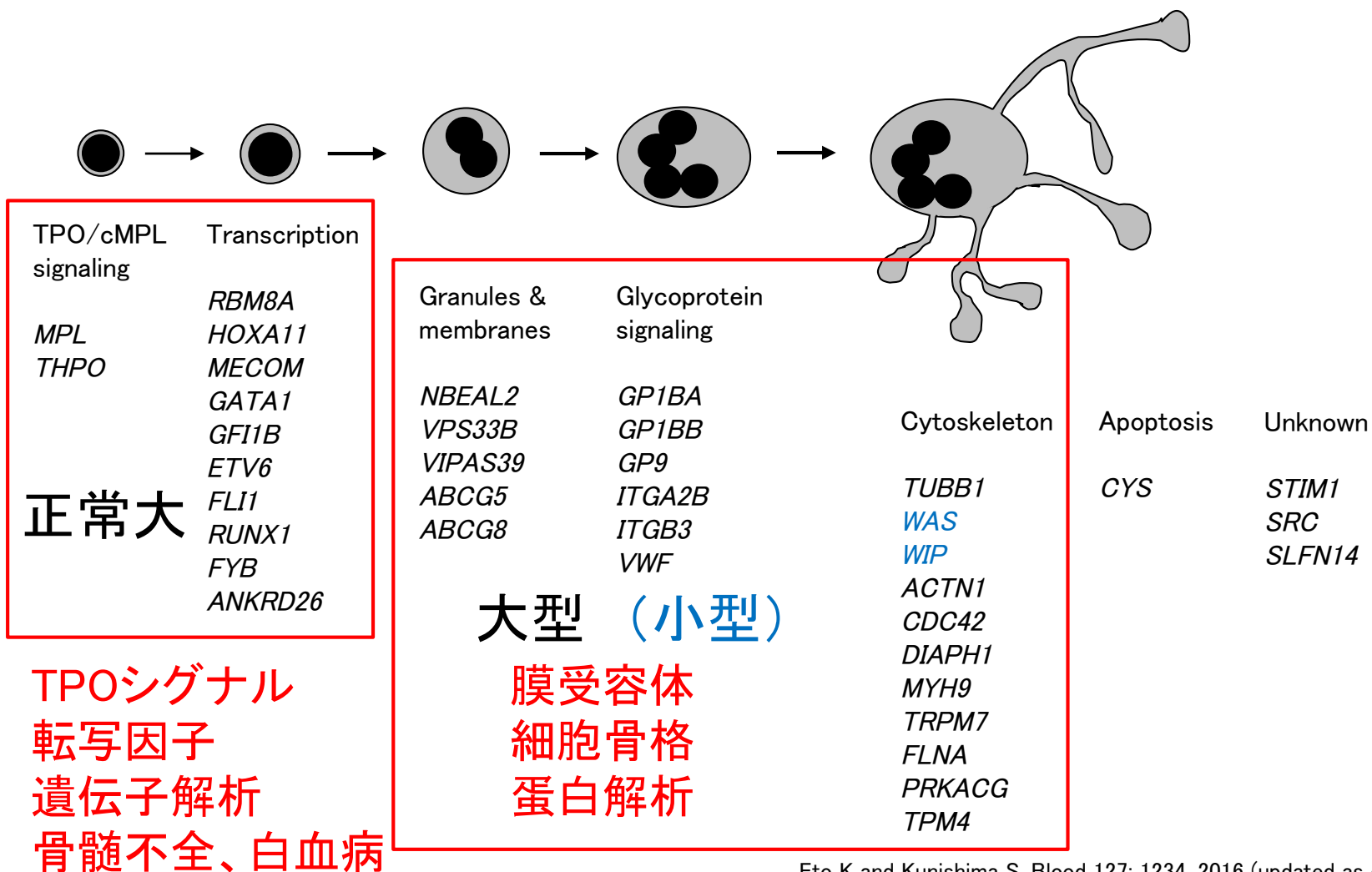
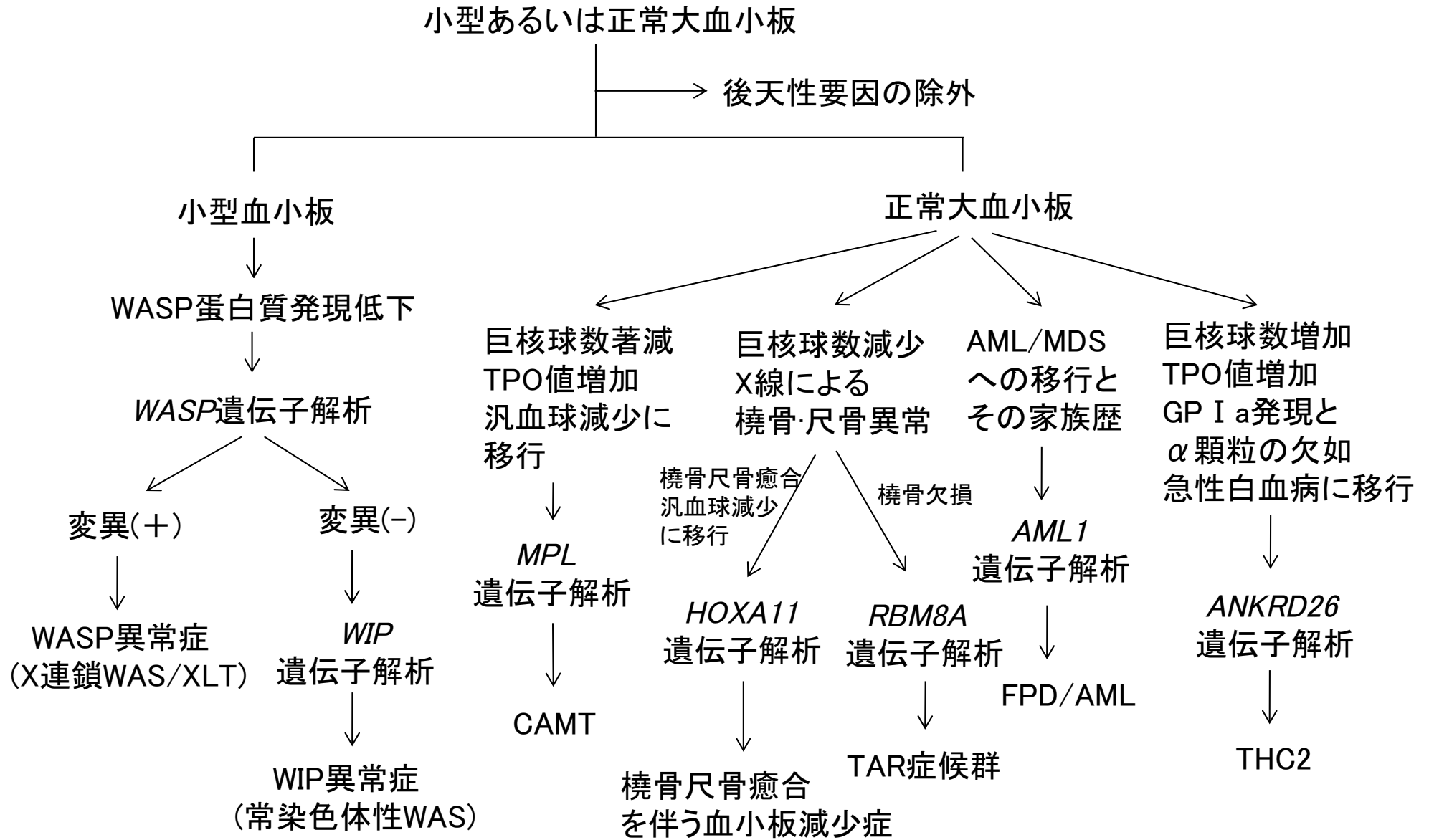


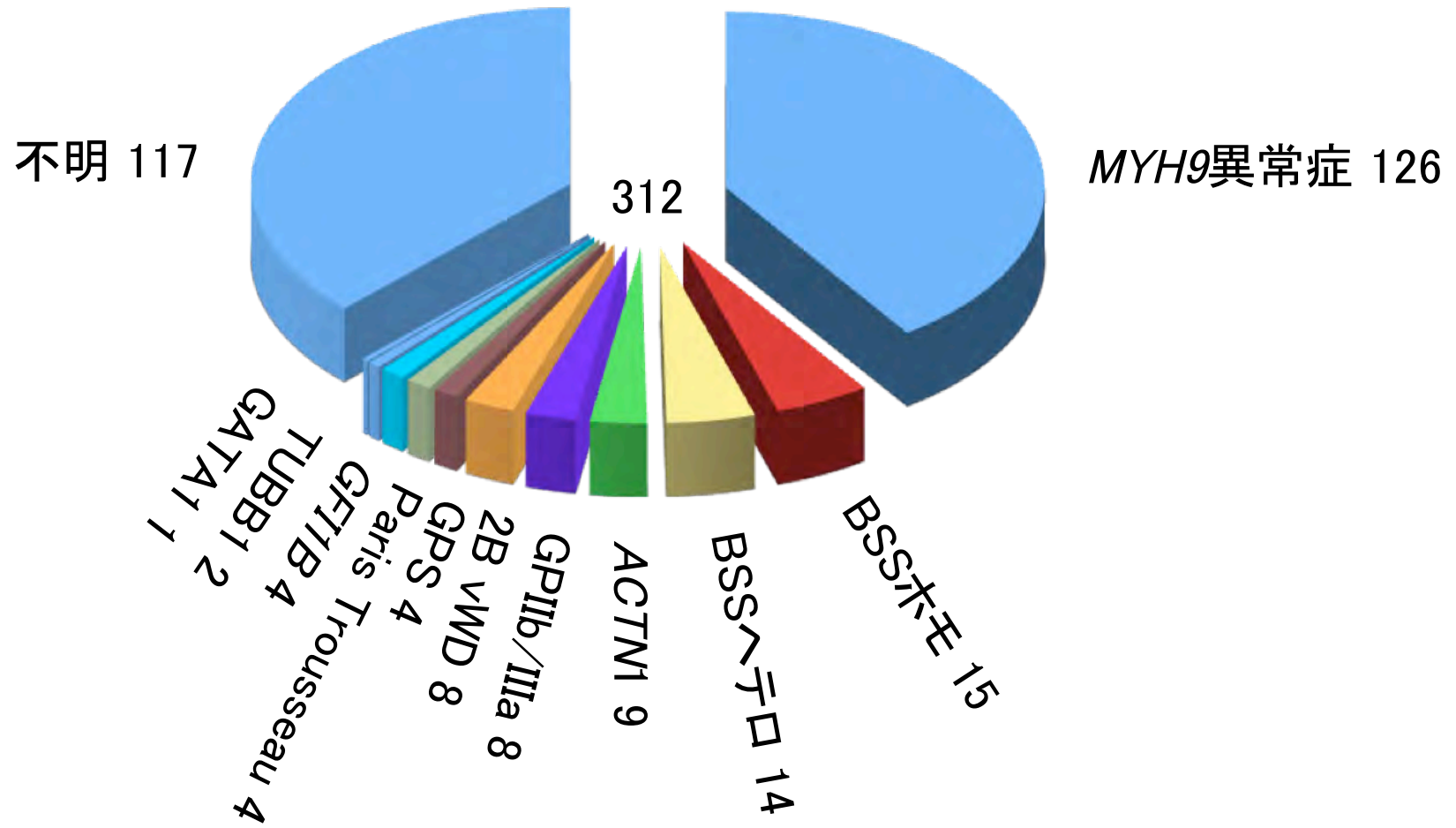
図3: 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート



・正常大血小板減少症の稀な疾患としてのCytochrome c異常症は巨核球数と血小板凝集能は正常であり、その鑑別にはCytochrome c 遺伝子解析を行う。

# 自験例の先天性巨大血小板症

2004年4月-2017年5月



# 先天性巨大血小板症の検査診断フローチャート

末梢血塗抹標本観察

血小板サイズ、色調、凝集の有無、赤血球形態

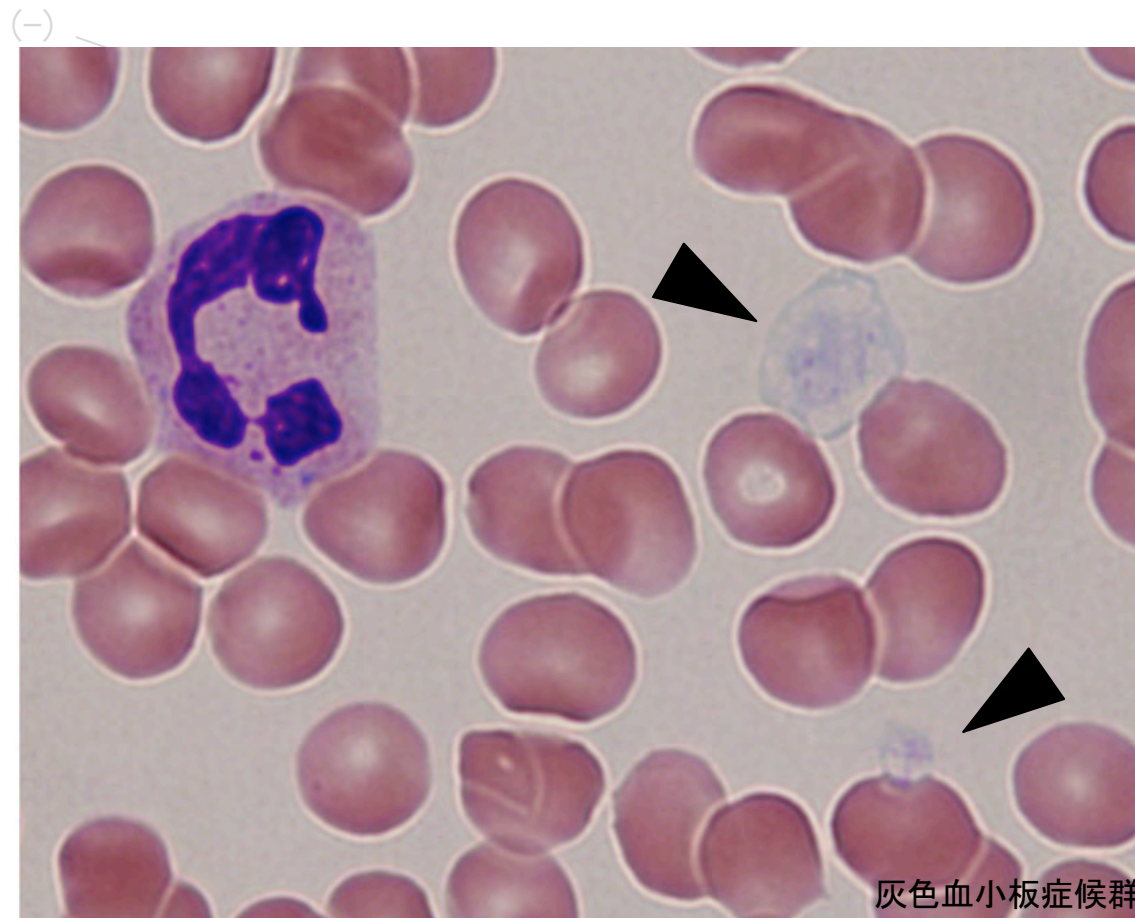
白血球封入体

(+)  
(-)

NMMHC-IIA IF

異常局在

MYH9異常症  
(MYH9遺伝子解析)



出血症状あり

リストセチン凝集

欠如

亢進

BSS

vWD 2B

遺伝子解析)

(vWF測定)

灰色血小板症候群 候群を疑う

# 先天性巨大血小板症の検査診断フローチャート

末梢血塗抹標本観察

血小板サイズ、色調、凝集の有無、赤血球形態

白血球封入体

(+)

(-)

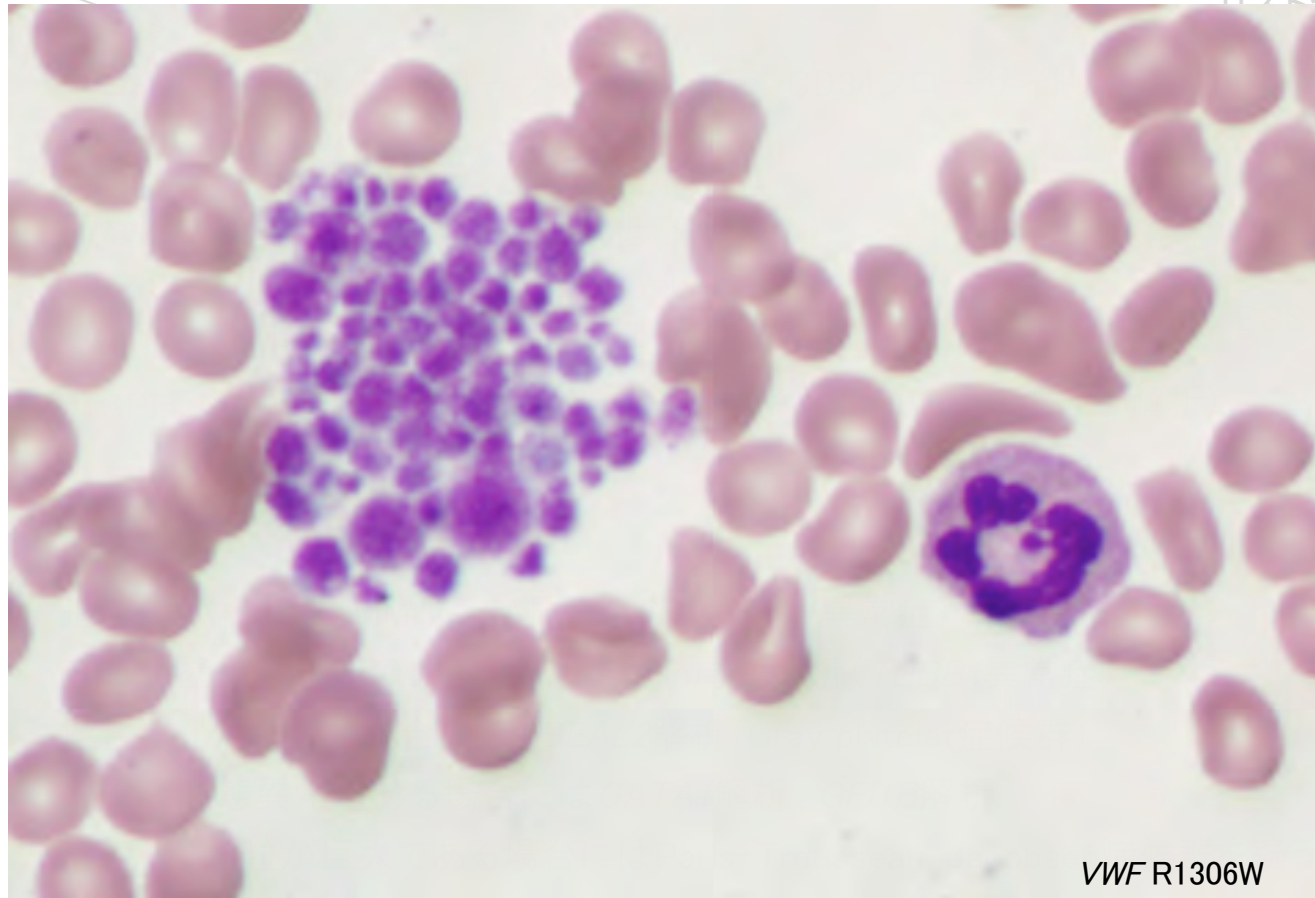
NMMHC-IIA IF

異常局在

MYH9異常症

(MYH9遺伝子解析)

(-)



出血症状あり

リフトセチン凝集

亢進

vWD 2B

(vWF測定)

VWF R1306W

# 先天性巨大血小板症の検査診断フローチャート

末梢血塗抹標本観察

血小板サイズ、色調、凝集の有無、赤血球形態

白血球封入体

(-)

(+)

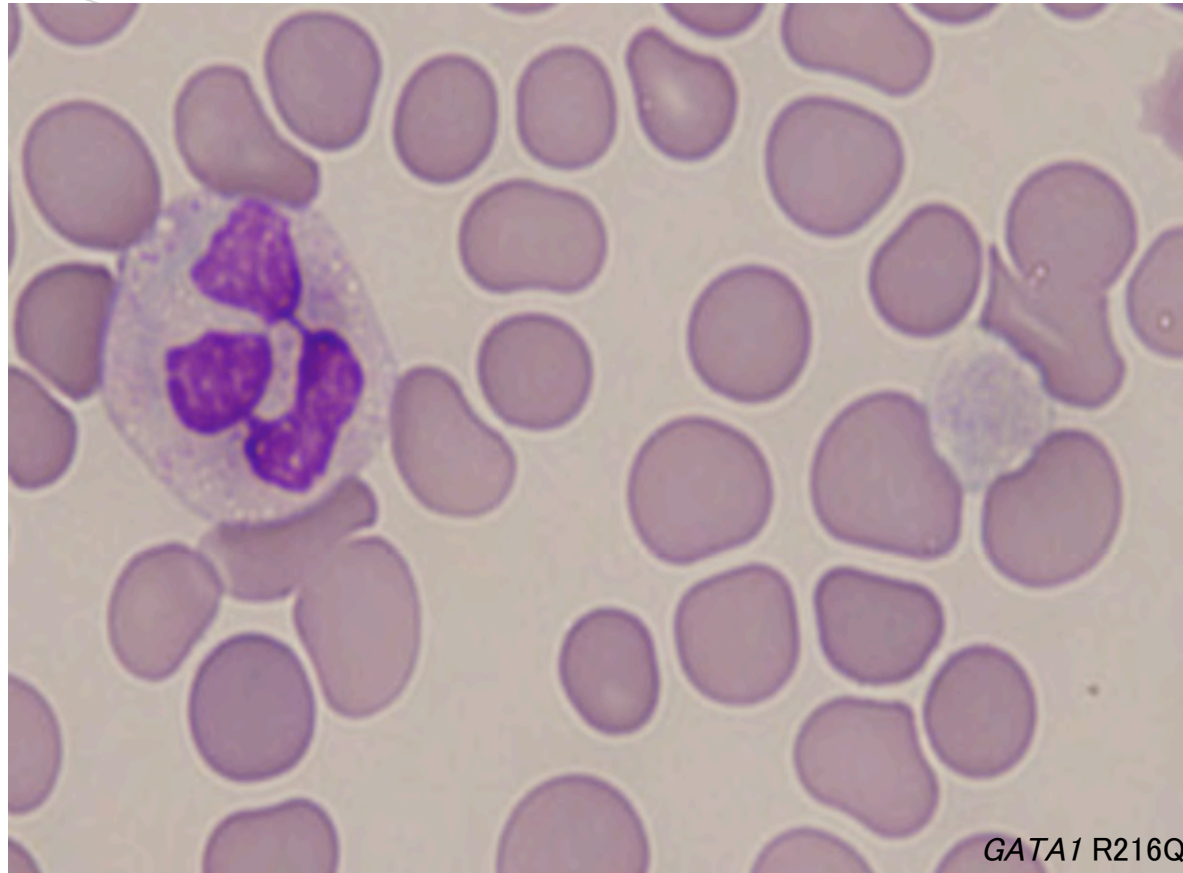
(-)

NMMHC-IIA IF

異常局在

MYH9異常症

(MYH9遺伝子解析)



GATA1 R216Q 疑を疑う

出血症状あり

リストセチン凝集

欠如

亢進

BSS

vWD 2B

(vWF測定)

# 先天性巨大血小板症の検査診断フローチャート

末梢血塗抹標本観察

血小板サイズ、色調、凝集の有無、赤血球形態

白血球封入体

(+)

(-)

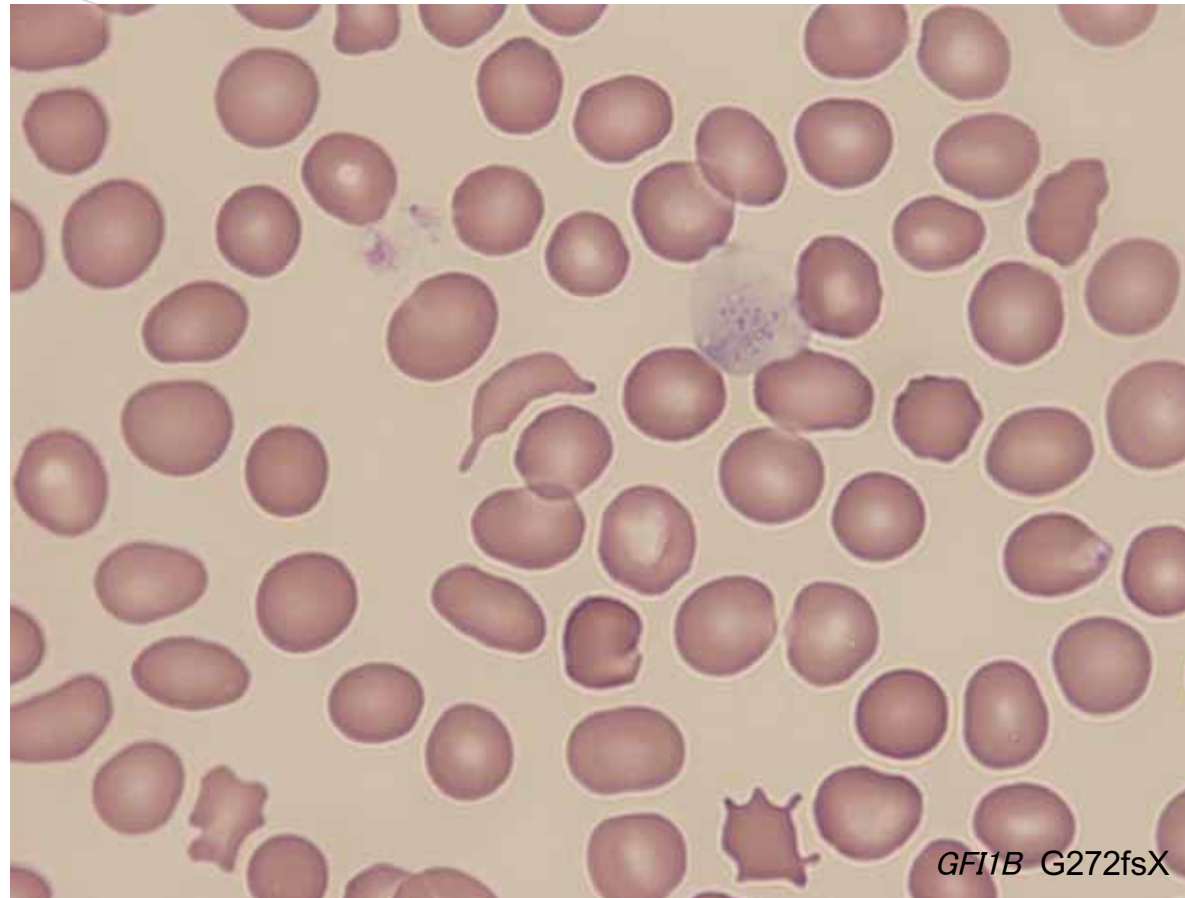
NMMHC-IIA IF

異常局在

MYH9異常症

(MYH9遺伝子解析)

(-)



GFI1B G272fsX 詳細を疑う

出血症状あり

リストセチン凝集

欠如

亢進

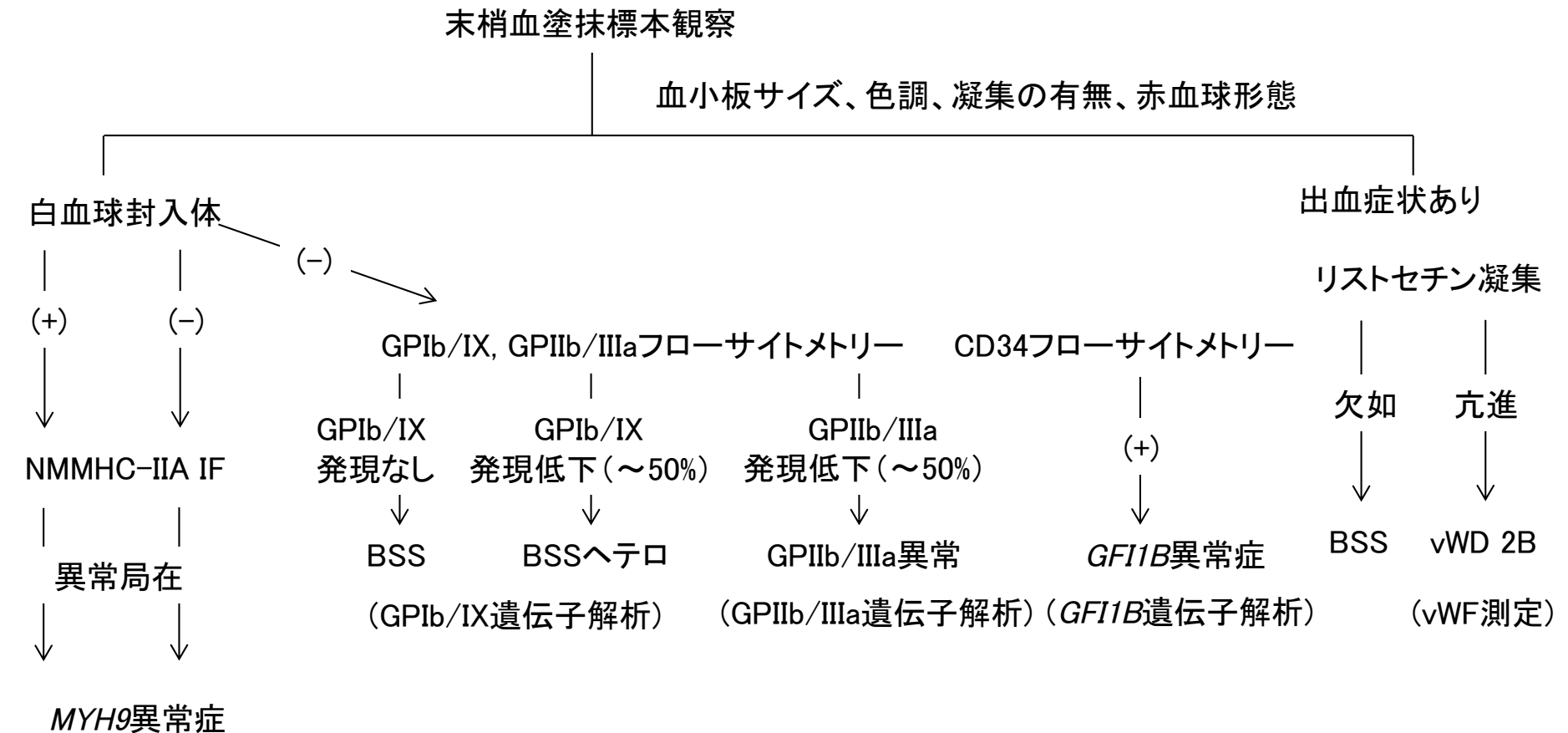
BSS

vWD 2B

(vWF測定)



# 先天性巨大血小板症の検査診断フローチャート



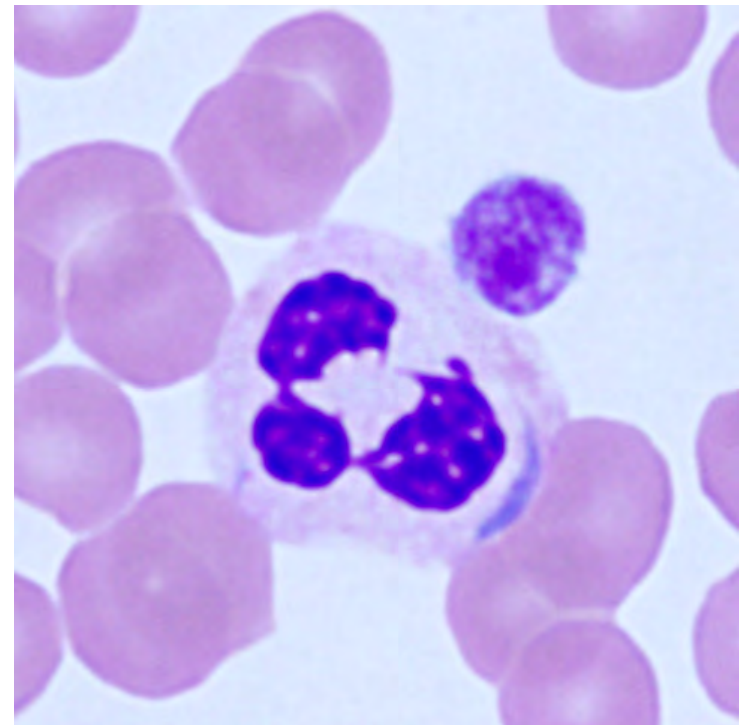
(MYH9遺伝子解析)

- ・進展血小板でのNMMHC-IIA局在解析 (ACTN1異常症)
- ・末梢血塗抹標本での血小板β1-tubulin局在解析 (TUBB1異常症)
- ・灰色血小板である場合にはNBEAL2解析 (Gray platelet症候群)
- ・赤血球形態異常がある場合にはGATA1解析、GFI1B解析
- ・血小板α顆粒が巨大である場合にはParis-Trousseau/Jacobsen症候群を疑う

# May-Hegglin異常

- ・1909年にMayが初めて報告
- ・1945年にHegglinが報告

巨大血小板  
血小板減少  
顆粒球封入体



# MYH9異常症

---

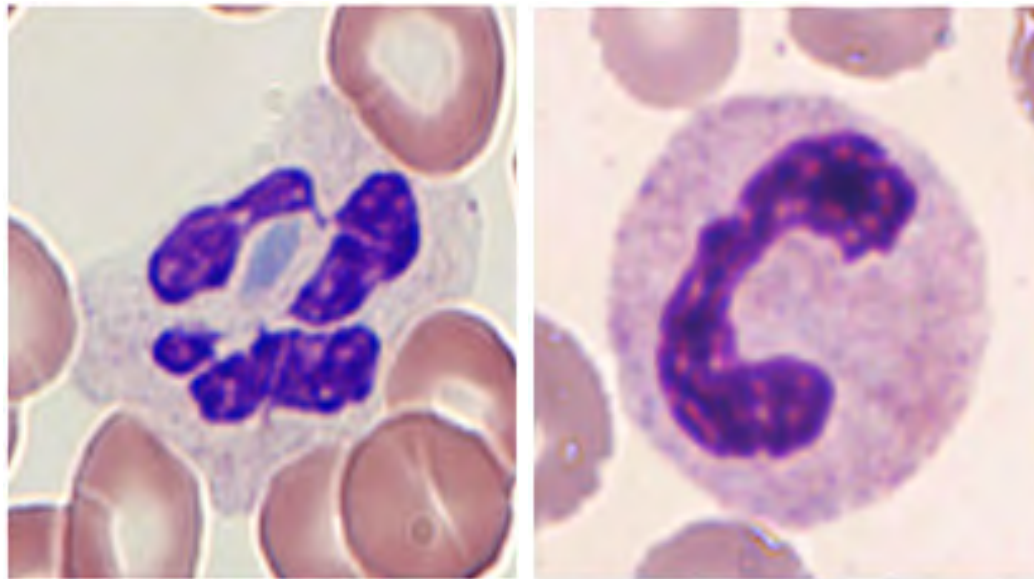
	巨大 血小板	血小板 減少	白血球 封入体	Alport* 症状
May-Hegglin異常 (MHA)	+	+	+	-
Sebastian症候群 (SBS)	+	+	+	-
Fechtner症候群 (FTNS)	+	+	+	+
Epstein症候群 (EPS)	+	+	-	+

---

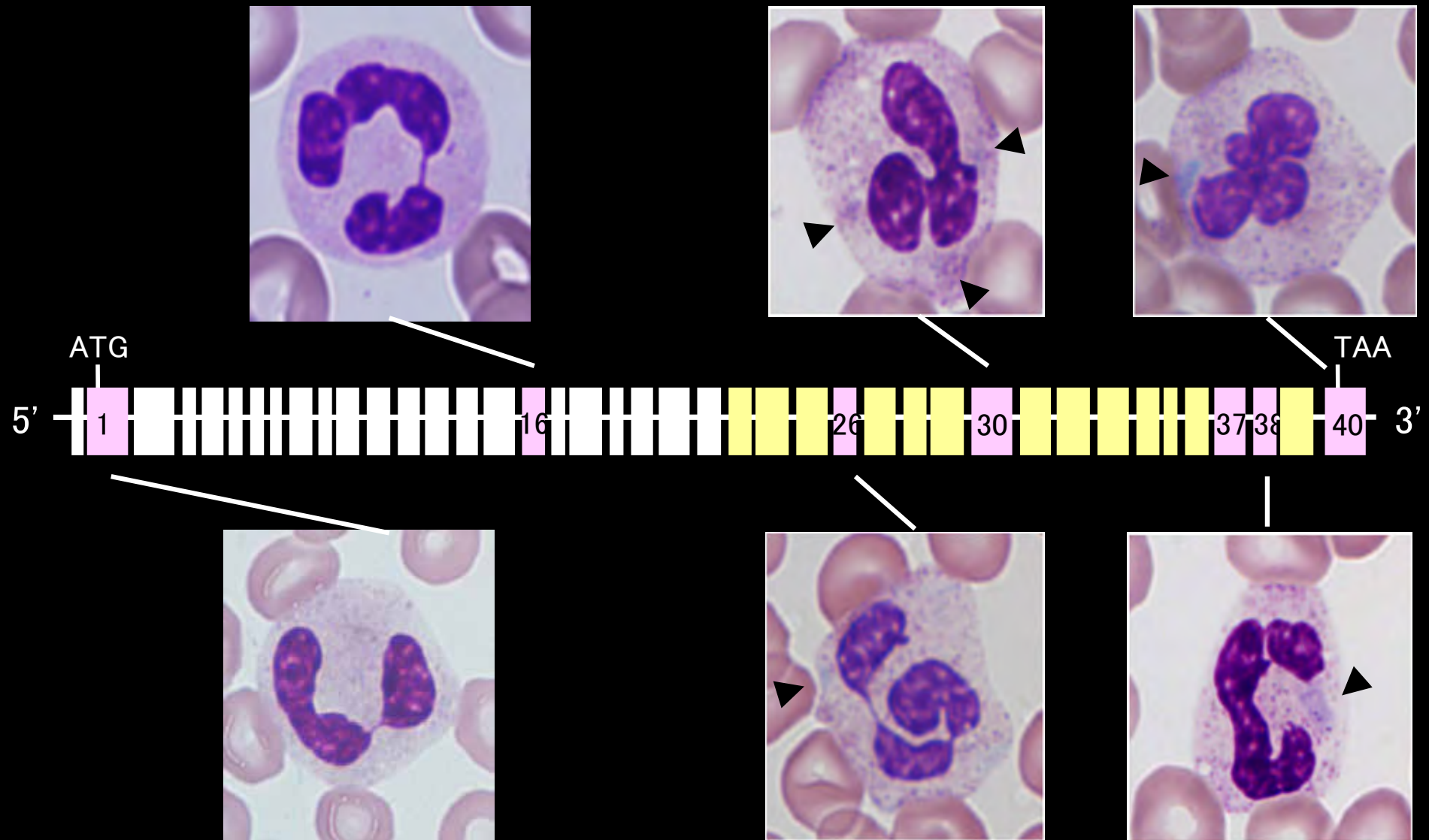
\* 腎炎、難聴、白内障

# MYH9異常症顆粒球封入体

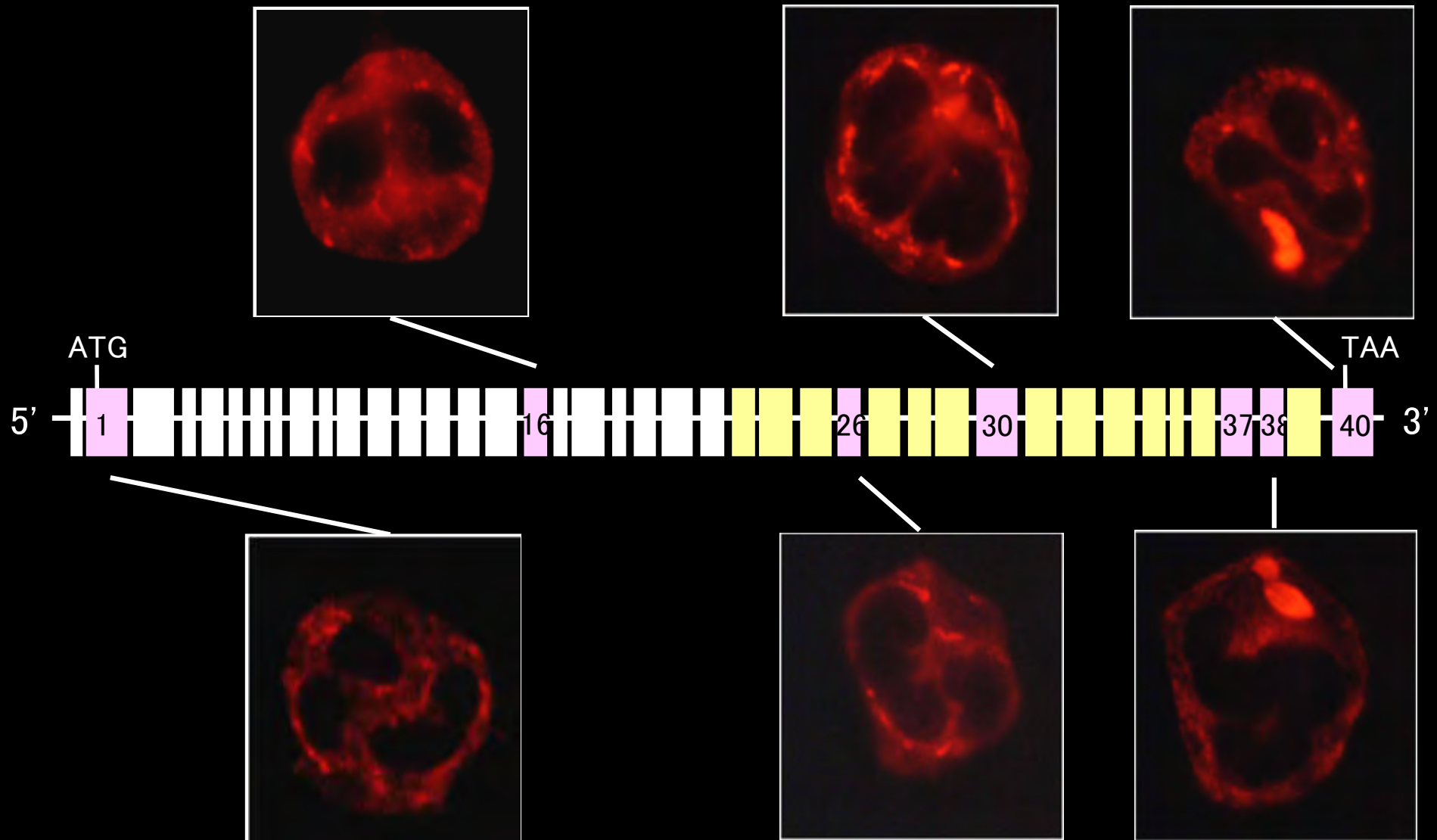
- 最大の特徴（デーレ様小体）
- 症例によっては認識しにくい／見えない／無い
- 採血後、標本作製後に経時的に染色性低下
- 染色条件



# MYH9異常と封入体との関連性は不明確



# MYH9異常とNMMHC-IIA局在の密接な関連性



# MYH9頭部変異症例はITPと診断されることが多く アルポート症状を合併する

	年齢	当初の診断	変異	難聴	腎炎	白内障	
1	0M	MTCP	S96L	(-)	(-)	(-)	
2	1F	MTCP	R702H	(-)	(-)	(-)	
3	1M	ITP	R702H	(-)	(-)	(-)	
4	2F	MHA	R702C	(-)	(-)	(-)	
5	2M	ITP	S96L	(-)	(-)	(-)	
6	5F	MTCP	R702C	(-)	(-)	(-)	
7	7M	ITP	R702C	○	○	(-)	
8	8M	ITP	R702C	○	(-)	(-)	
9	8M	ITP	R702H	○	(-)	(-)	
10	11M	MHA	R702C	○	○	(-)	
11	11M	MHA	R702C	○	○	○	
12	18F	ITP	R702C	○	ESRF	(-)	腎移植
13	19M	MHA	R702C	○	ESRF	(-)	腎移植
14	19M	ITP	S96L	○	ESRF	(-)	腎移植
15	19M	ITP	R702C	○	○	(-)	透析
16	19M	GPD	R702C	○	ESRF	(-)	
17	28F	BSS	S96L	○	ESRF	(-)	透析
18	31F	ITP	R702C	deaf	○	(-)	人工内耳
19	32F	ITP	R702C	deaf	ESRF	(-)	腎移植
20	32F	ITP	R702C	deaf	○	(-)	腎移植
21	33M	ITP	S96L	○	ESRF	(-)	

# Bernard-Soulier症候群

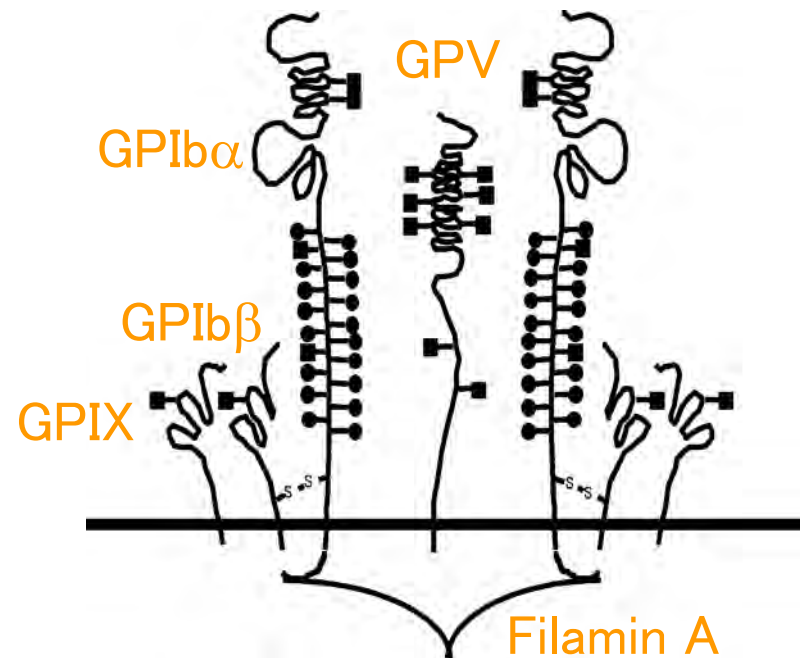
- 常染色体劣性遺伝
  - 100万人に1人(保因者は約500人に1人)
- 一次止血異常による出血傾向
  - 粘膜出血が主、関節や筋肉内への出血はまれ

- 巨大血小板性血小板減少症

出血時間延長

リストセチン凝集欠如

- 血小板GPIb/IX複合体異常
  - フローサイトメトリー
  - GPIb $\alpha$ 、GPIb $\beta$ 、GPIX

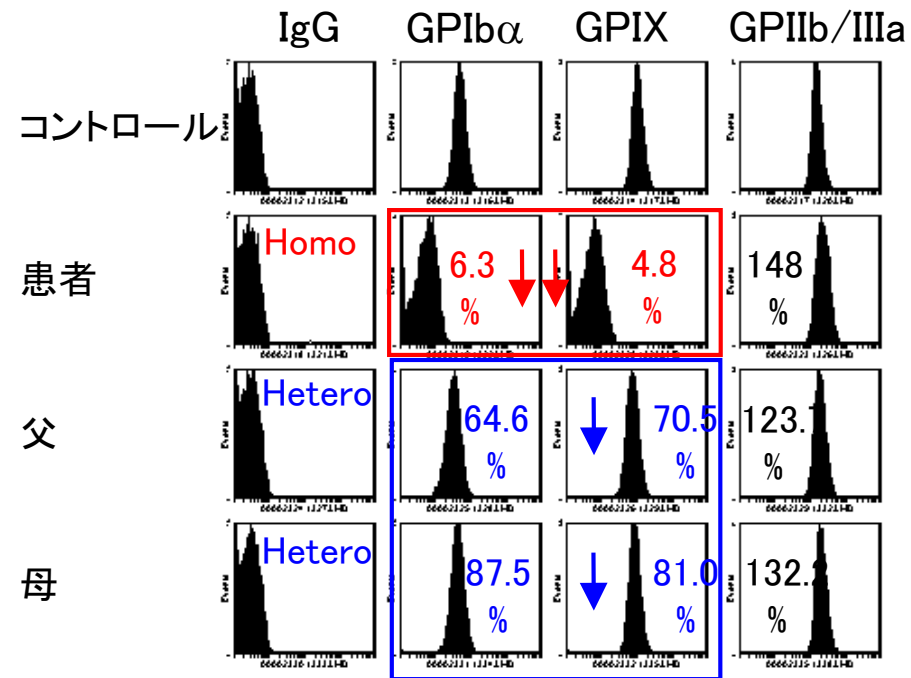




# 新生児から乳幼児期に診断された Bernard-Soulier症候群(ホモ接合体)

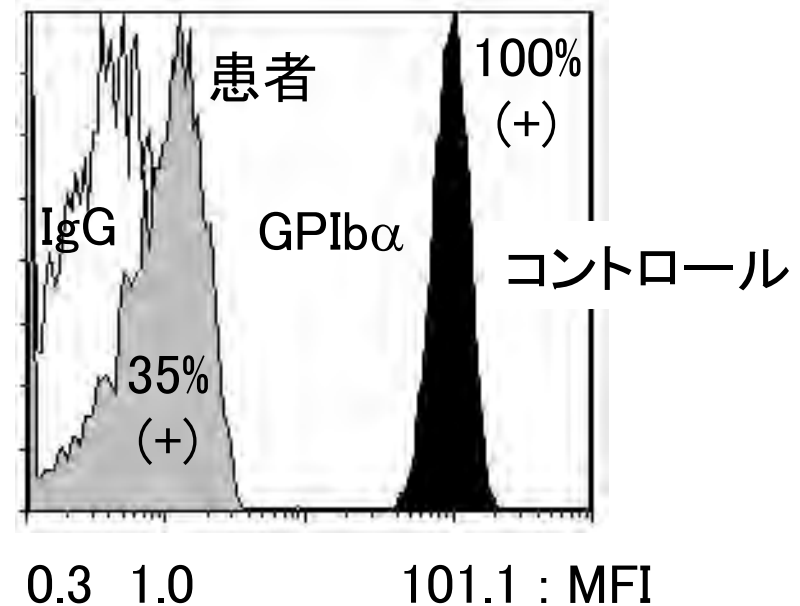
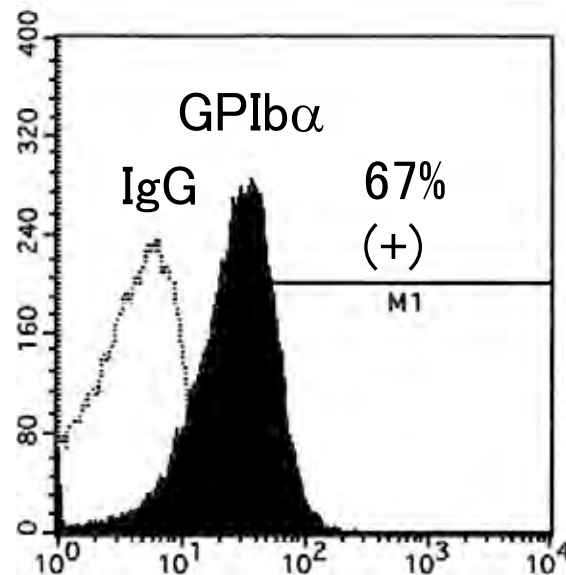
1	3dayM	吸引分娩の頭部血腫認めるも、出血症状なし 大型血小板を認める
2	1yM	出生直後に嘔血、NAITを疑う 1歳時に大型血小板を認める
3	2yF	出生時より血小板減少で経過観察 1歳時に大型血小板を認める 出血傾向無し
4	2yF	出生時異常なし 2歳時に鼻出血の止血困難
5	2yF	出生時異常なし 母体ITPのためNAITを疑う 2歳時に大型血小板を認める
6	4yF	出生時に血小板減少、NAITを疑う 出血傾向無し 4歳外傷時に止血困難、大型血小板を認める

# フローサイトメトリー解析



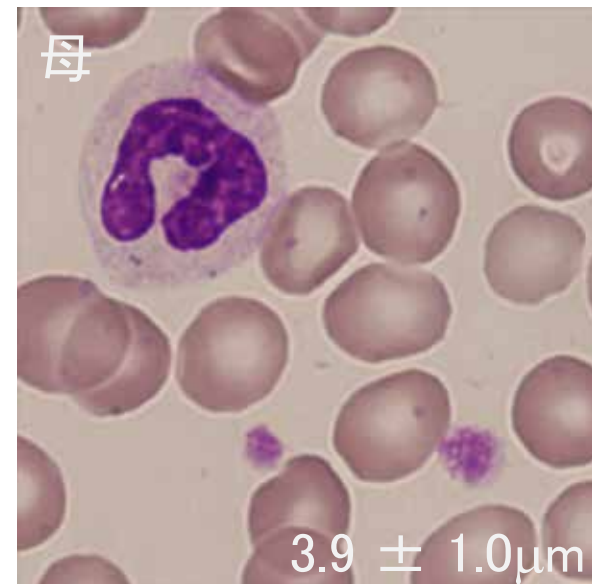
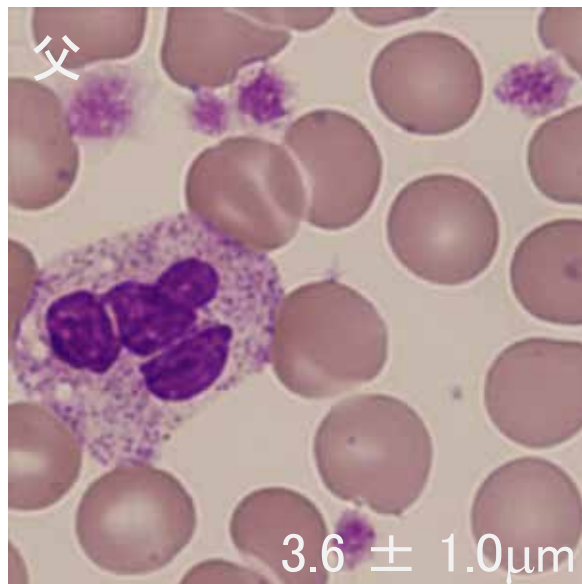
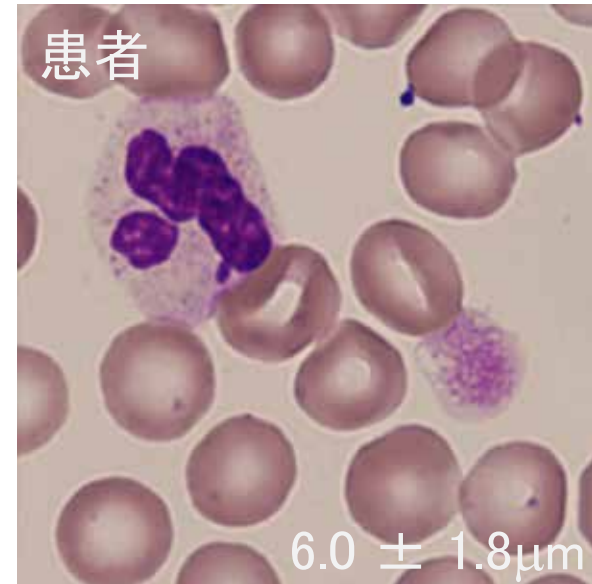
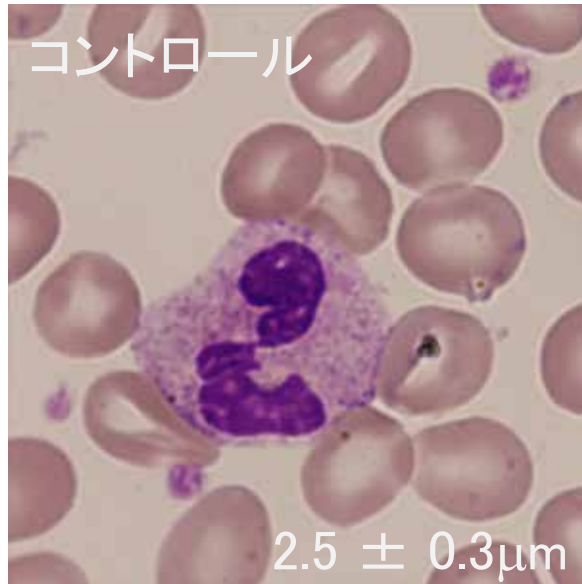
# フローサイトメトリー解析 -結果の解釈に注意-

再検査

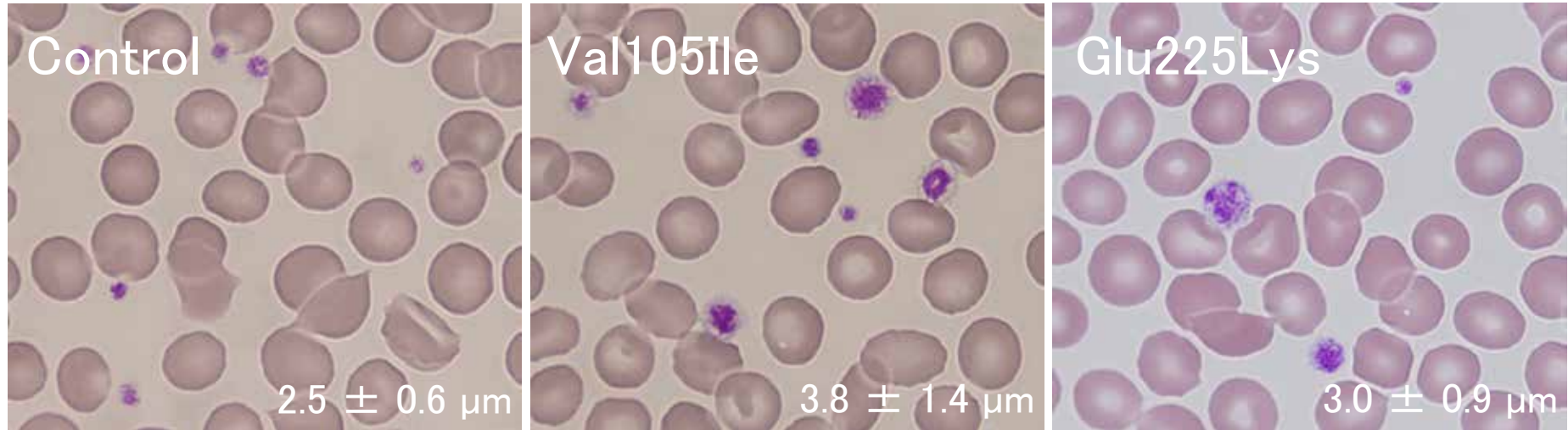


- 陽性率ではなく、平均蛍光強度で考える
- 正常コントロールを同時に測定

# 血小板サイズ計測の有用性

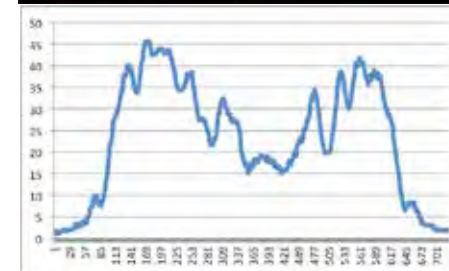
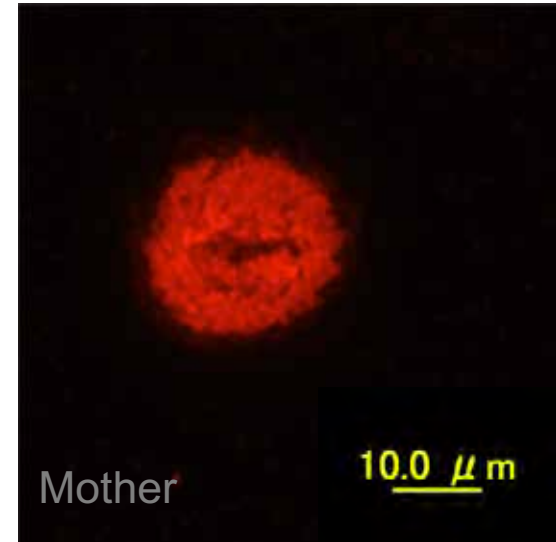
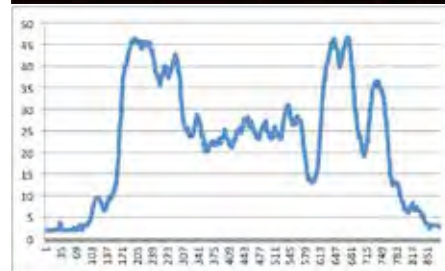
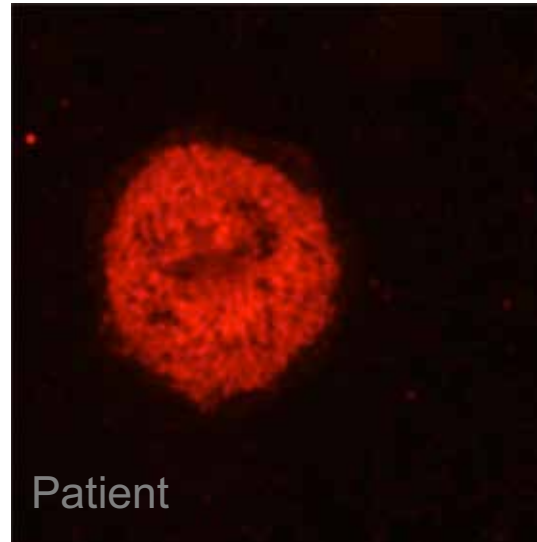
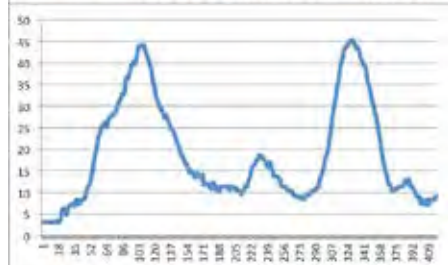
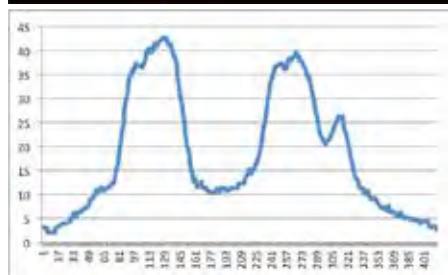
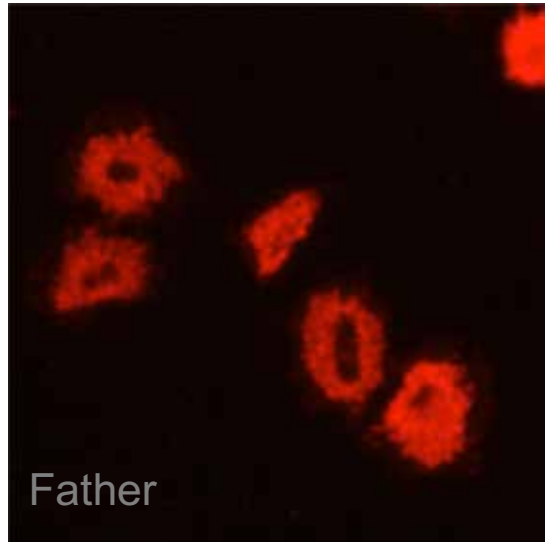


# ACTN1異常症



- 常染色体優性遺伝
- 血小板数:  $98.1 \pm 23.2 \times 10^9/\text{L}$
- 血小板サイズ:  $3.4 \pm 0.5 \mu\text{m}$
- 出血傾向なし
  - 出血時間、血小板凝集能、血餅退縮異常なし
- 血小板アクチニン局在正常

# ACTN1異常症の新規検査法

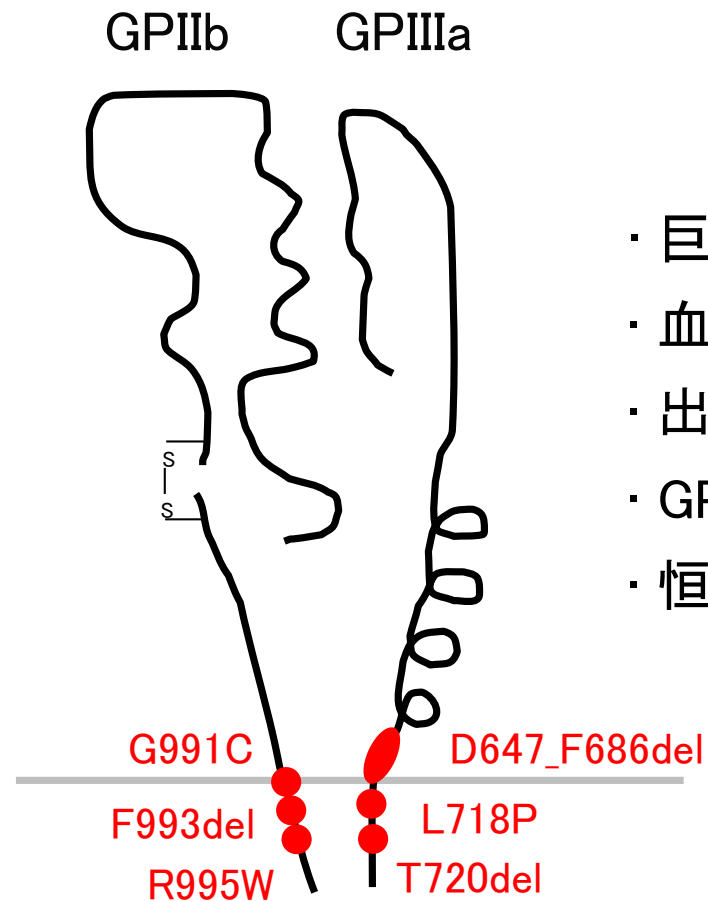


p.R450P

# GPIIb/IIIa

- GPIIbとGPIIIaのヘテロ複合体
- フィブリノーゲン受容体として血小板凝集に働く
- 先天性欠損は血小板無力症を引き起こす
  - 重篤な出血症状
  - 血餅収縮、血小板凝集機能を欠如
  - 血小板数、形態は正常

# 特異なGPIIb/IIIa変異は優性遺伝の 先天性巨大血小板症となる

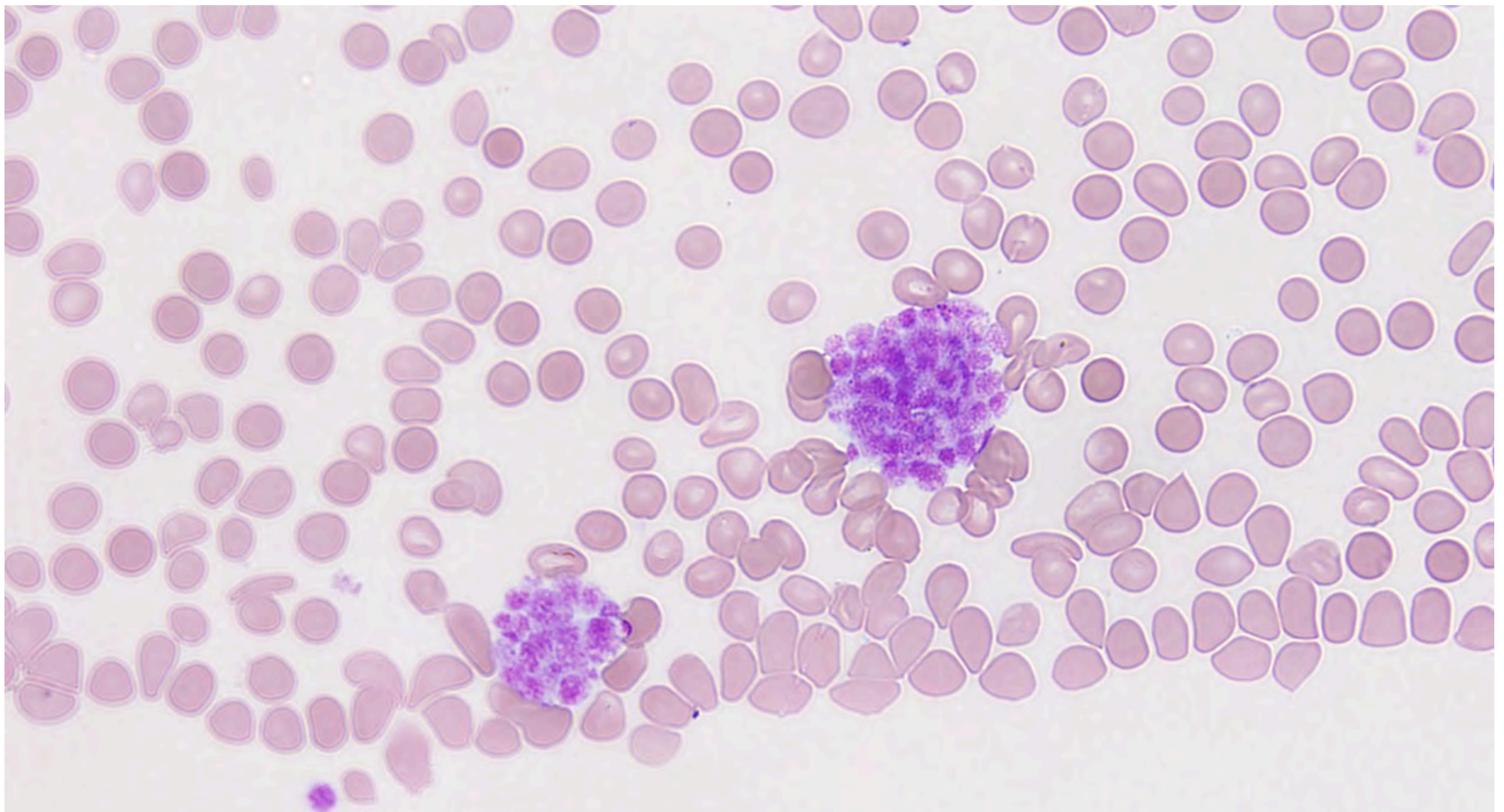


- ・ 巨大血小板
- ・ 血小板減少
- ・ 出血症状無し
- ・ GPIIb/IIIa発現低下
- ・ 恒常的活性化型GPIIb/IIIa



# von Willebrand病

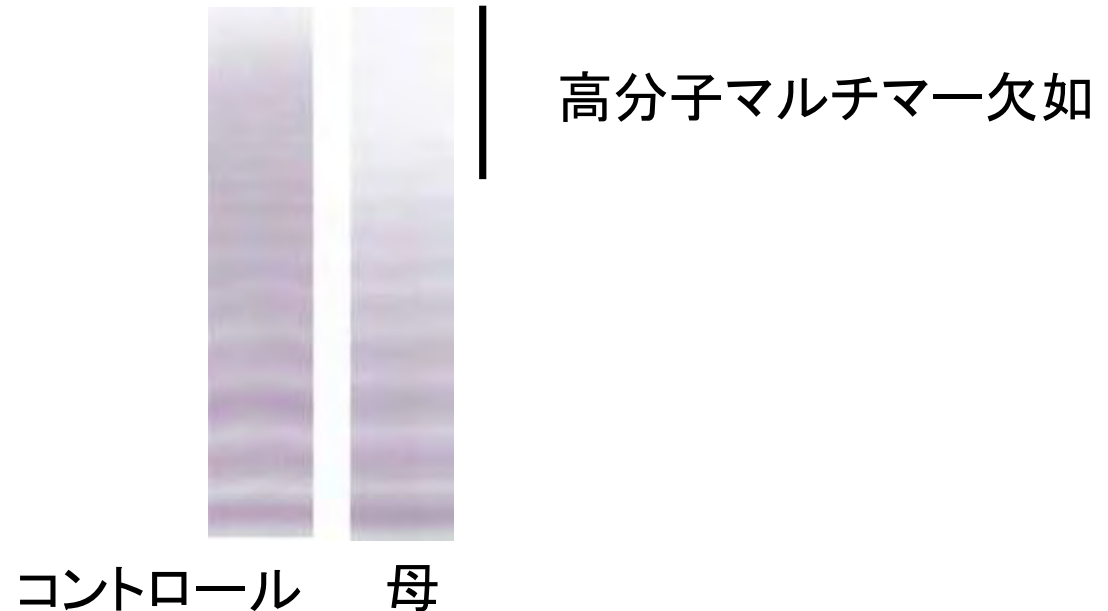
- von Willebrand病(VWD)は、von Willebrand因子(VWF)の量的・質的異常により発症する先天性出血性疾患
  - 1型 VWFの量的減少
  - 2型 VWFの質的異常 (2A、2B、2M、2N)
  - 3型 VWFの完全欠損
- 2B型VWDは、血小板膜糖蛋白Ib(GPIb)との親和性が異常亢進したVWFにより、消耗性にVWFと血小板が低下する
  - 血小板減少
  - VWF活性／抗原比低下
  - リストセチン凝集亢進
  - 高分子VWFマルチマー欠如



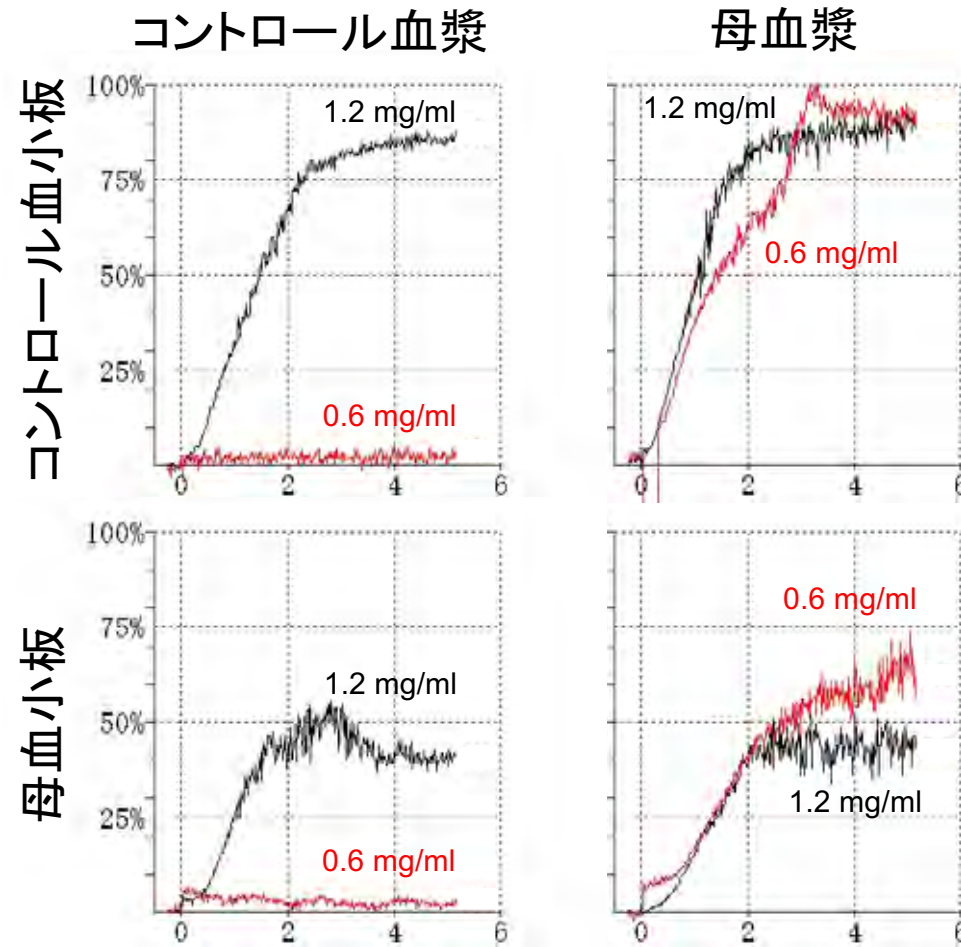
- 母はITPと診断
- 児は新生児同種免疫性血小板減少症と診断

## VWF検査(母親)

- VWF活性 44%
- VWF抗原 76%
- VWF活性／抗原比 0.57
- VWFマルチマー

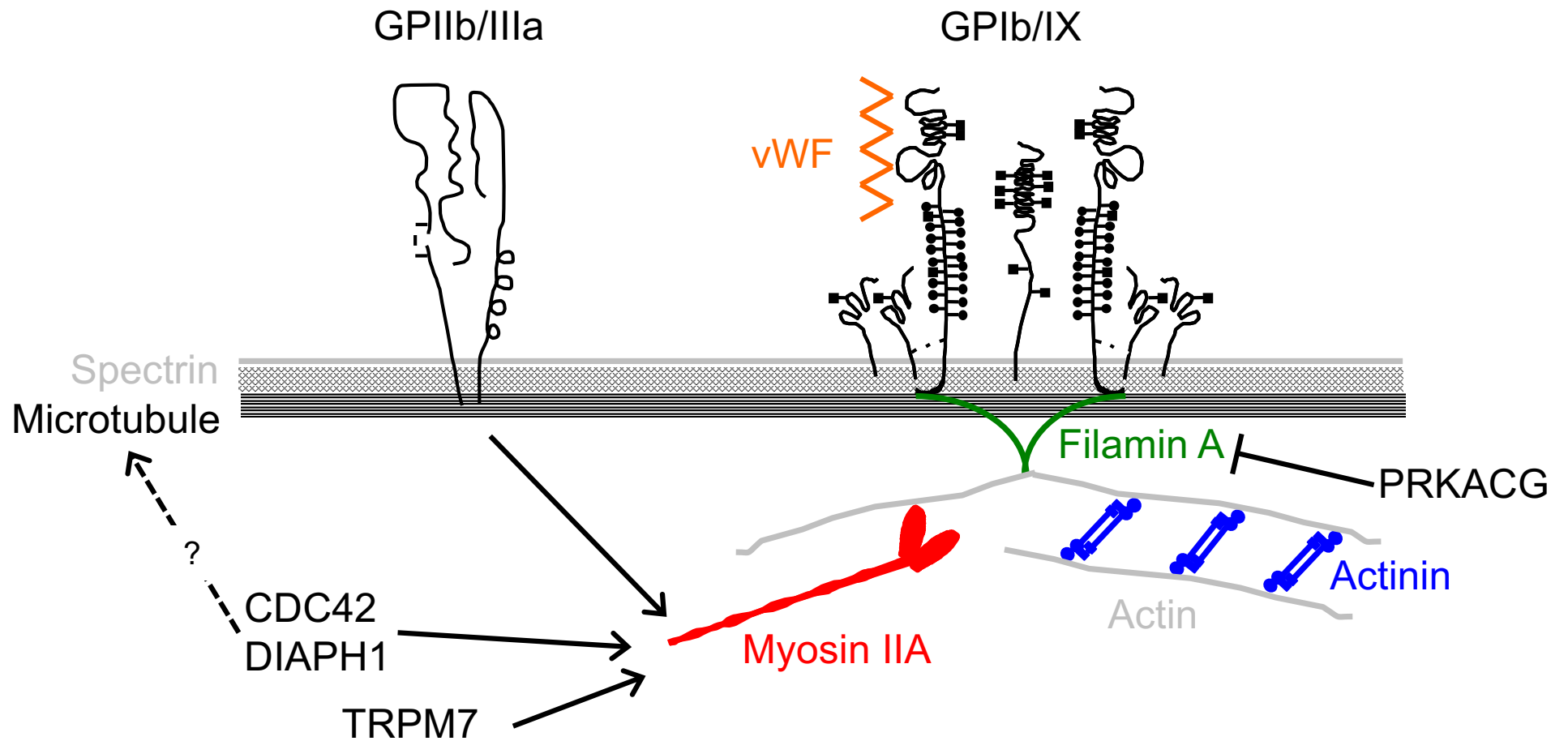


# 血小板凝集能混合試験 ーリストセチン凝集ー



# 先天性巨大血小板症の原因

—膜受容体と細胞骨格蛋白機能の相互連結—



# 先天性血小板減少症を疑う時

- 病歴、家族歴
- 血小板減少症以外の臨床症状
- 塗抹標本観察
- 慢性ITP



東北大学小児科

笹原洋二先生

[ysasahara@med.tohoku.ac.jp](mailto:ysasahara@med.tohoku.ac.jp)

名古屋医療センター

國島伸治

[kunishis@nnh.hosp.go.jp](mailto:kunishis@nnh.hosp.go.jp)

