

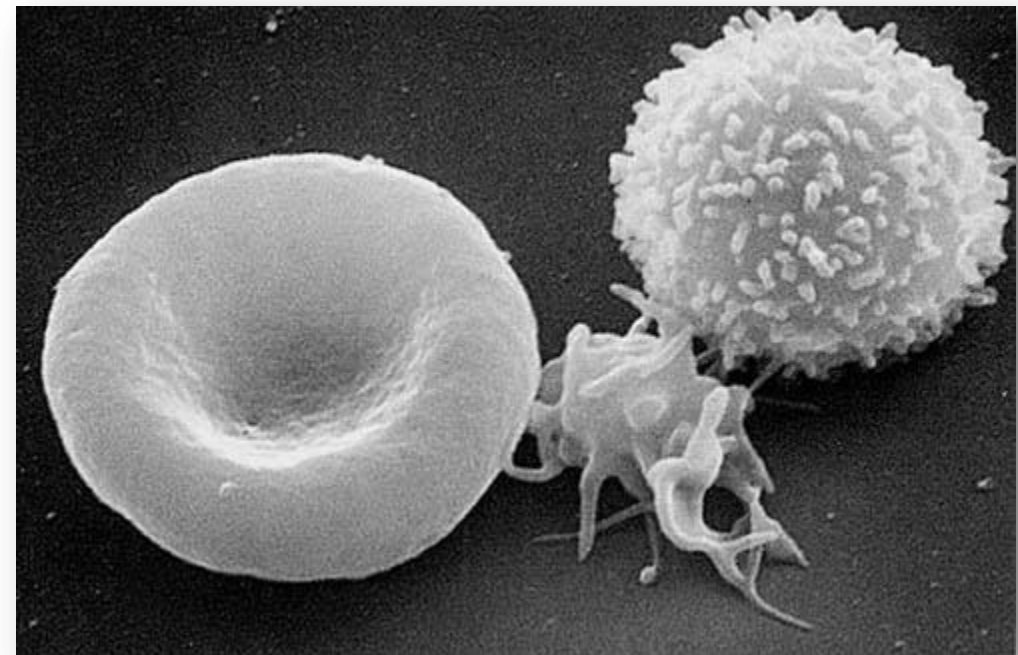
一次止血異常による出血性疾患

- von Willebrand病と先天性血小板機能異常症 -

赤血球

血小板

白血球



第19回

血液学を学ぼう！

2015.9.14

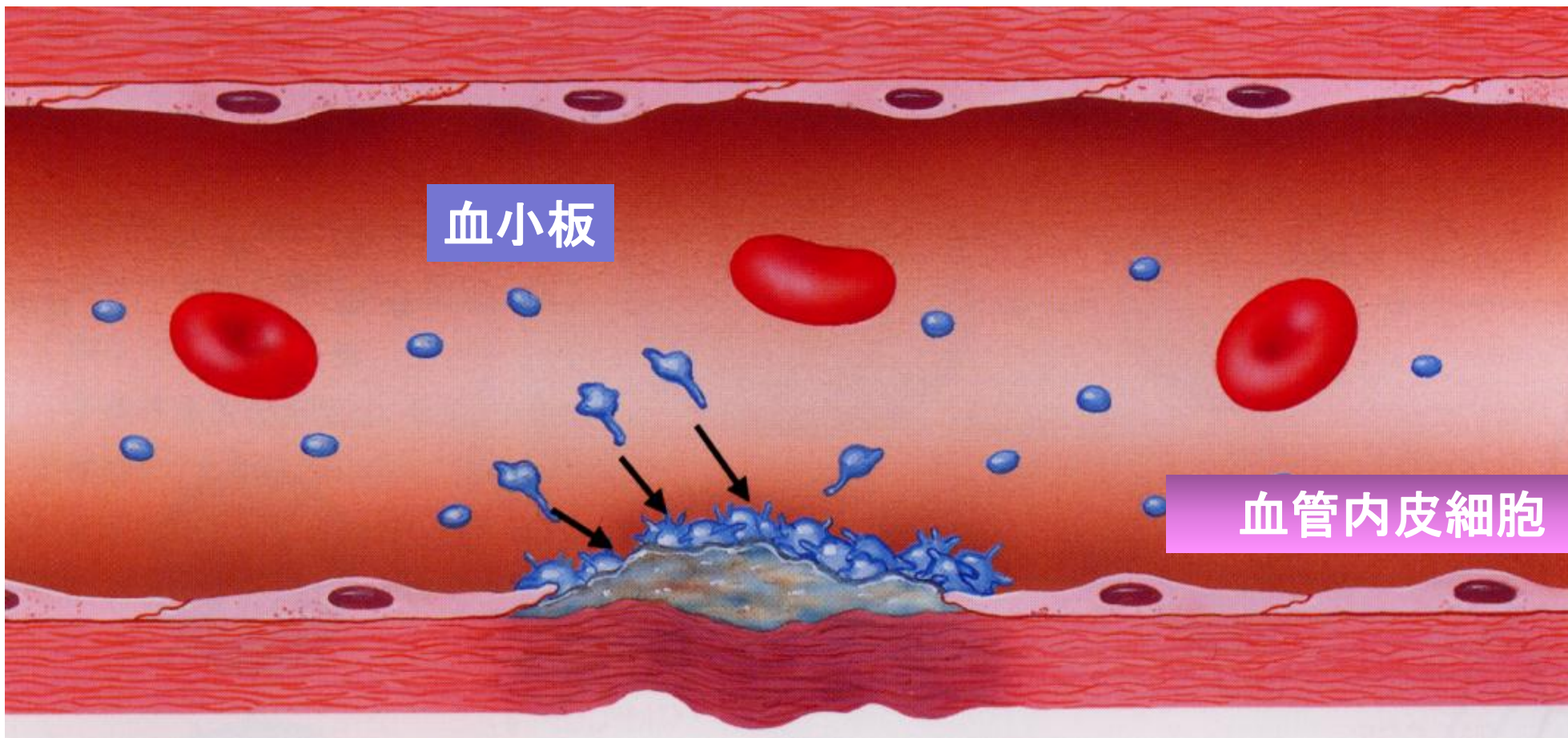
Wikipediaから

本日の目次

- ◆出血を止める方法
- ◆血小板とは
- ◆血小板の働き
- ◆出血する3つの先天性疾患
- ◆メインはvon Willebrand病

転んで**出血**すると、

① **血小板**の粘着・凝集(一次止血)



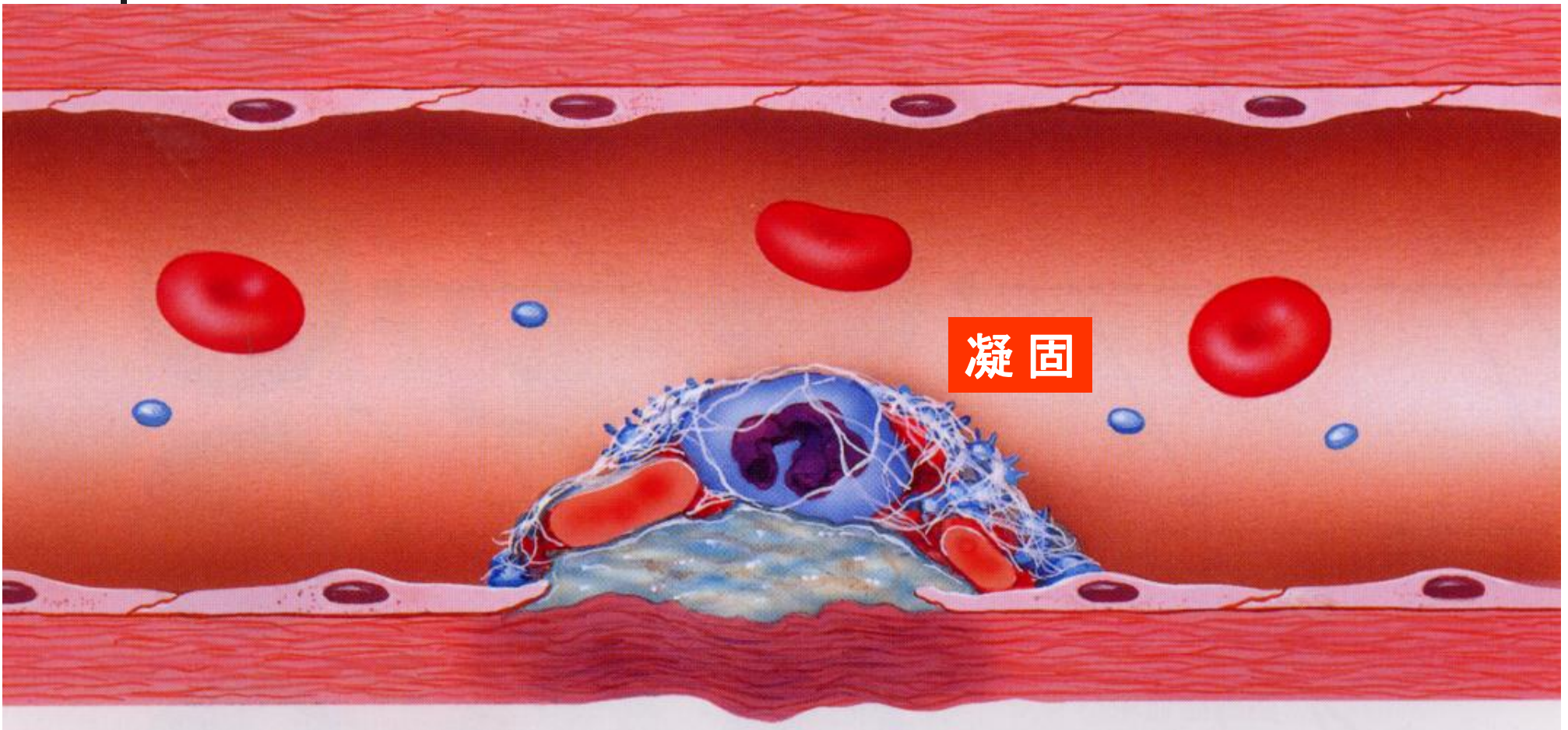
血小板

血管内皮細胞

障害血管壁

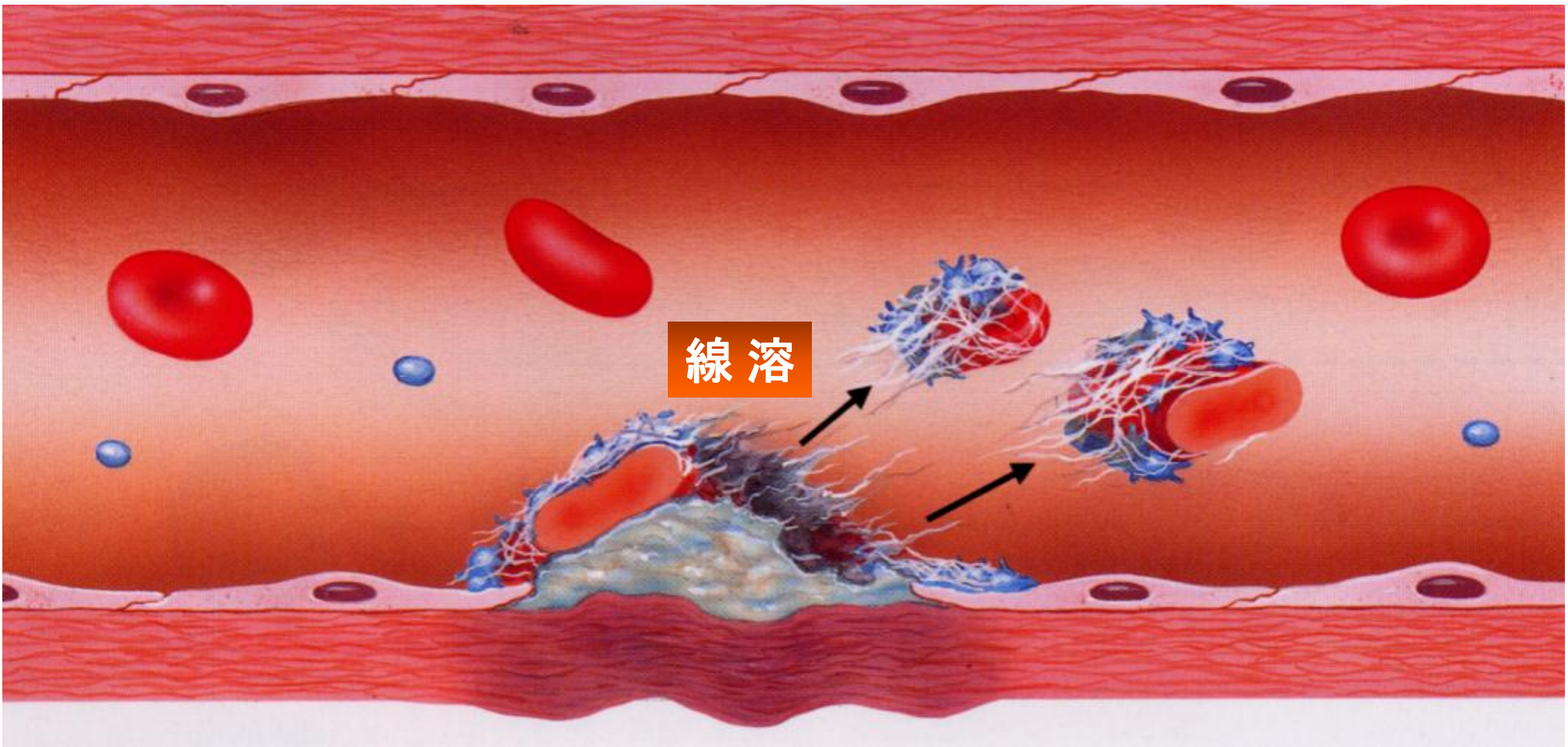
破綻した血管部位に**血小板**が粘着して
傷を塞ぐように血栓(一次止血栓)をつくる

②凝固する (二次血栓)



凝固因子が働いてフィブリンを形成し、
強固な二次止血栓をつくる。
これで傷が塞がり、完全に止血する(二次血栓)

③線溶（繊維素溶解現象）



止血が完了したあとは、

線溶によって血栓が溶かされ、もとの状態に復する。

止血機構

① 血小板の粘着 → 凝集

すばやく止める(一次止血)



② 凝固

しっかり止める(二次止血)

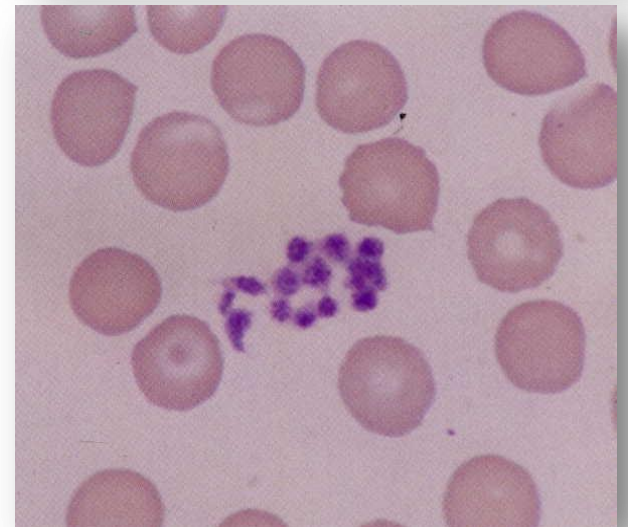
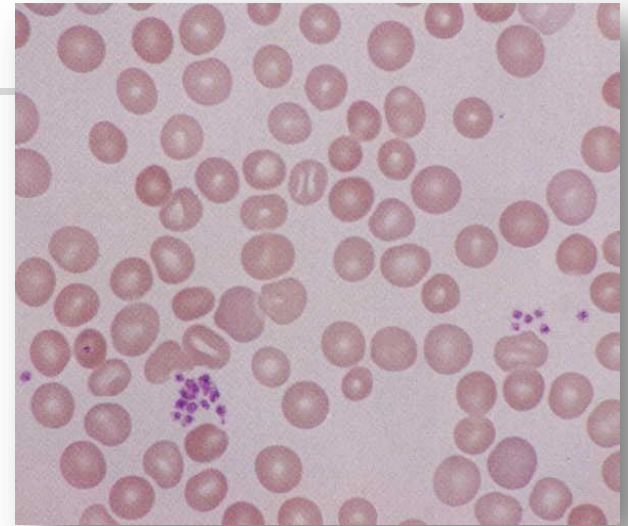
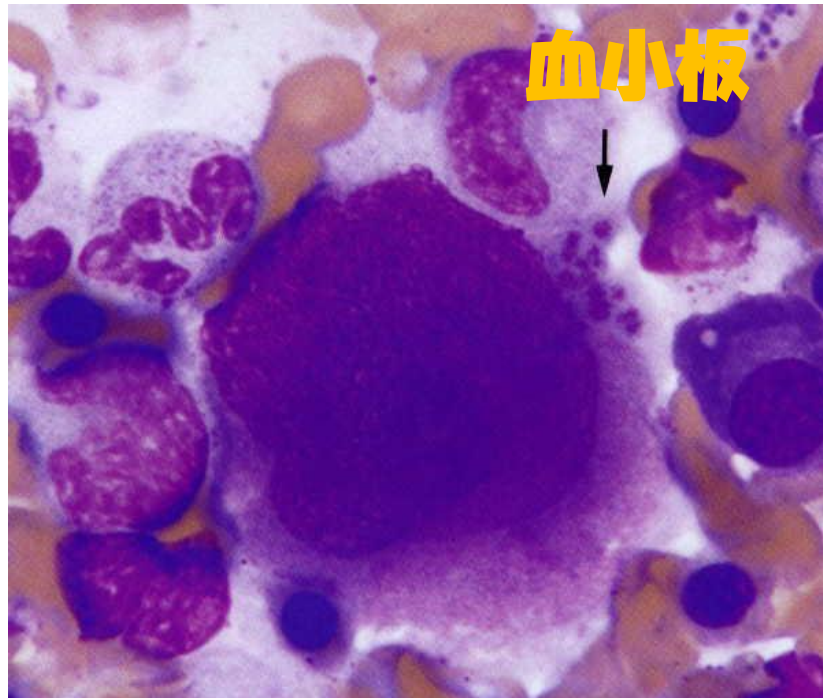


③ 線溶(繊維素溶解現象)

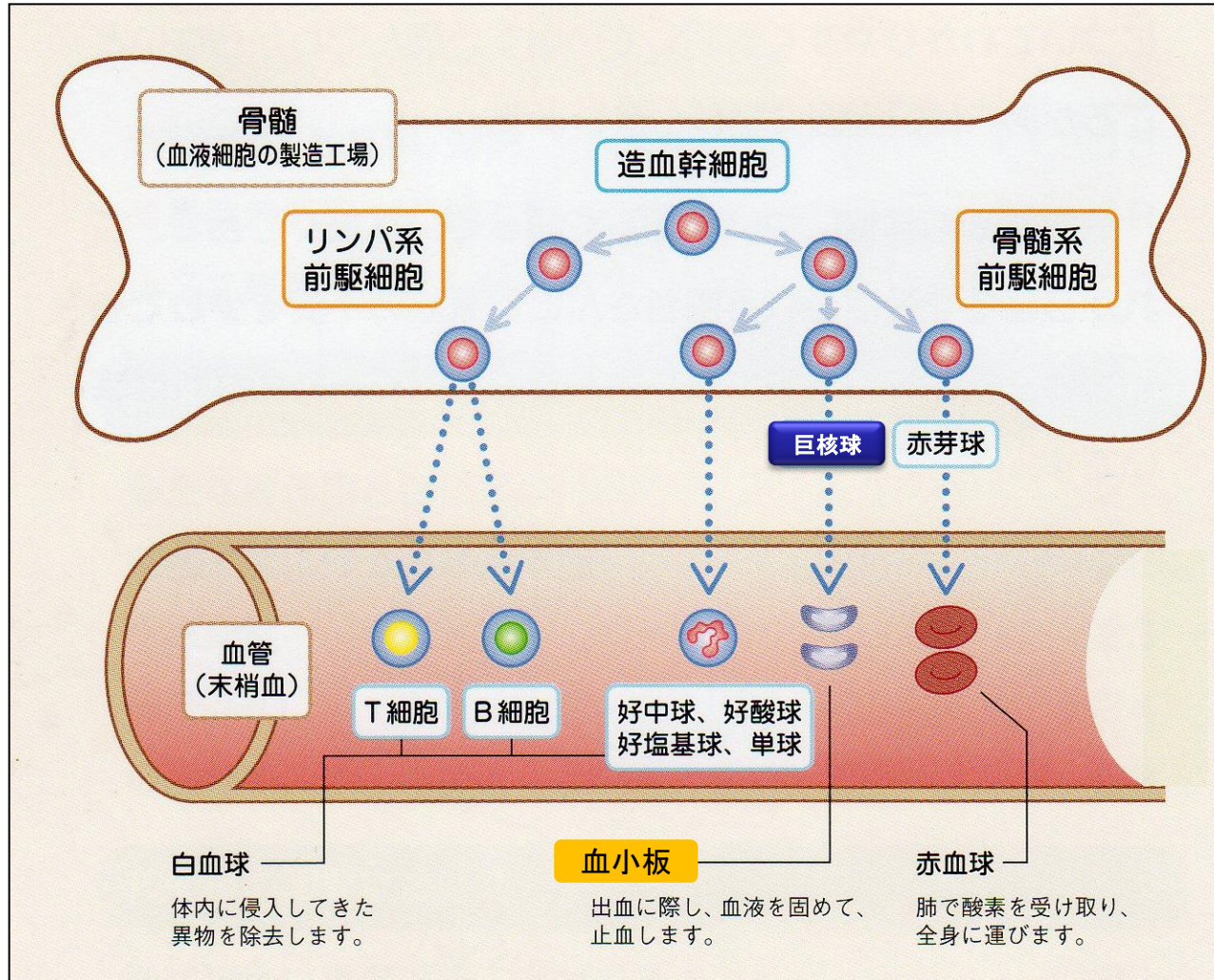
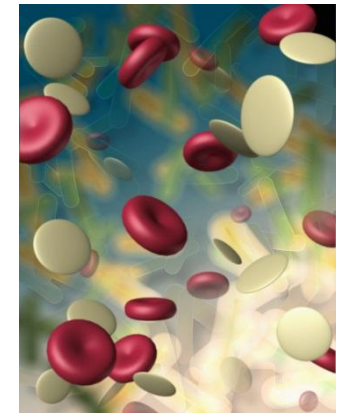
もとどおりにする

本日の主役は**血小板**

骨髓巨核球



血液の源になる細胞 造血幹細胞ってなに？



多能性
自己複製能

血液のすべての成分(白血球、赤血球、血小板)は造血幹細胞から作られる



巨核球の成熟時間は約5日

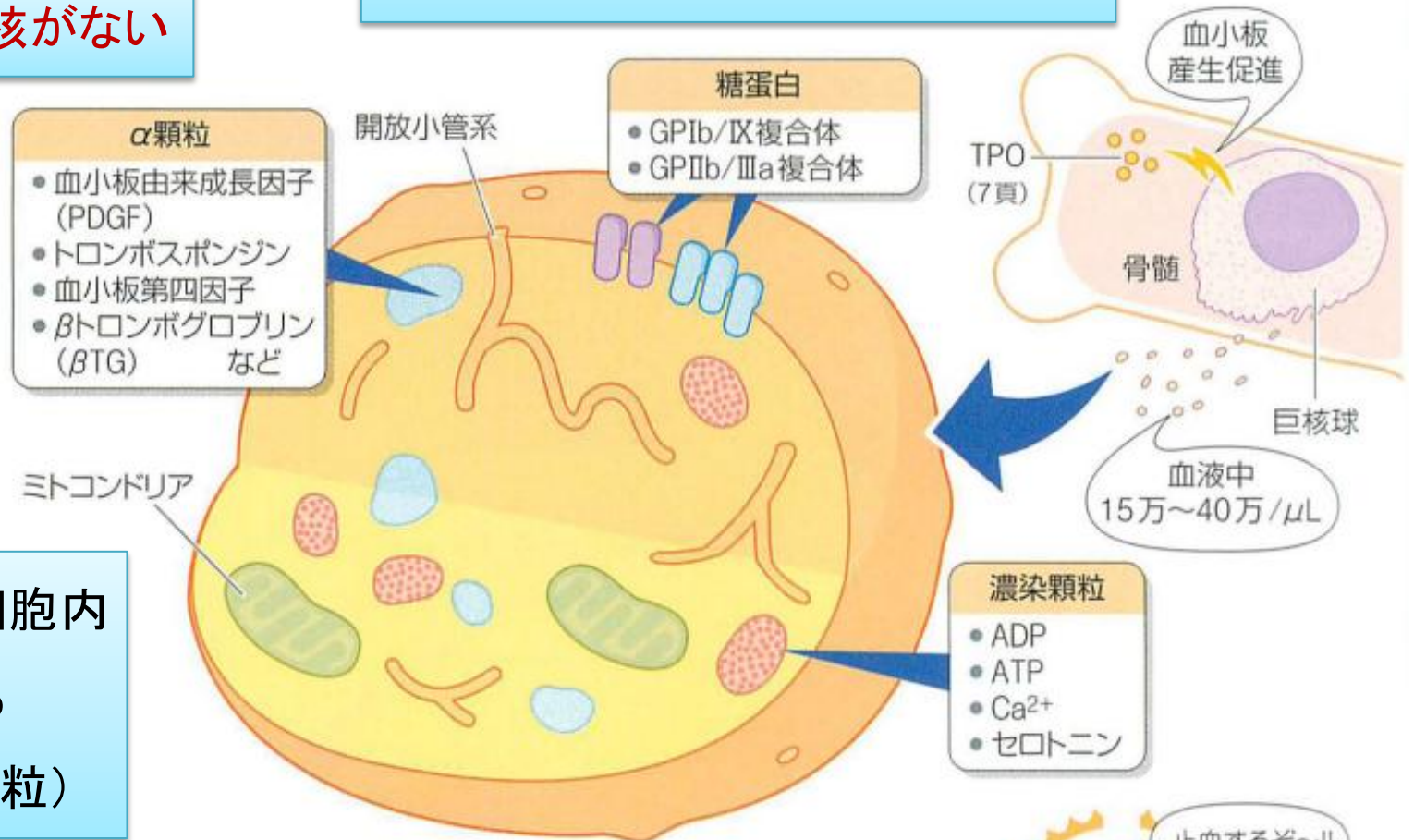
血小板寿命は約8日

- 血小板は骨髓の巨核球より産生される。巨核球は多倍体を有する巨細胞であり、巨核球系細胞の分化、成熟は**トロンボポエチン**という肝臓及び骨髓の stomal cell により産生される増殖因子により制御される。
- **約15-35万/μl**が正常な末梢血血小板数である。

血小板の構造

- 血小板には核がない

- 血小板表面に血小板膜糖蛋白 (glycoprotein; GP) をもっている



- 血小板特有の細胞内顆粒をもっている (α顆粒と濃染顆粒)

- 血小板は活性化すると、円板上から球状に形を変え、偽足をだして密着する

一次止血

①-A 血小板の粘着



血管が損傷するとコラーゲンが
露出する



GP I b / IX複合体



血小板は、
血小板の膜上糖蛋白の**GP I b / IX複合体**と
von Willebrand因子 (vWF) を介して
血管壁のコラーゲンと結合する。

一次止血

①-B 血小板からの放出

血小板



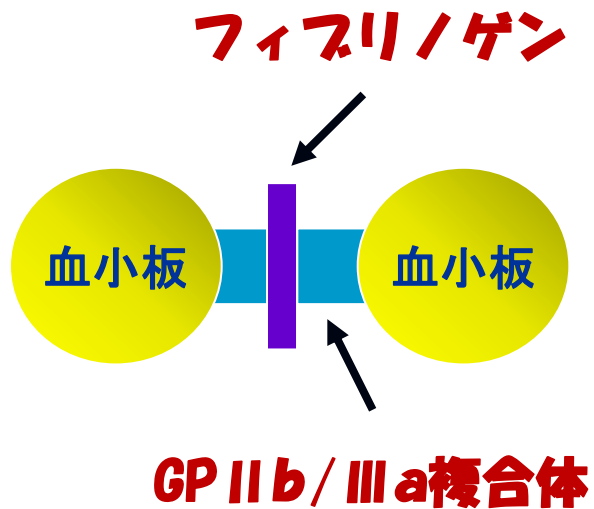
顆粒内物質の機能

- ADP: さらに血小板を活性化する
- **TXA₂(トロンボキサンA₂):**
血小板凝集作用と血管収縮作用をもつ
(**止血作用**)

- ◆ 血小板は粘着すると活性化する
- ◆ 活性化した血小板は**顆粒内の物質**(ADPやTXA₂など)を細胞外へ放出する

一次止血

①-C 血小板の凝集



血小板同士が直接くっつかない

血小板膜上蛋白である**GP II b / III a 複合体**が
フィブリノゲンと結合し、それを介して血小板
同士が互いに凝集し血栓を形成する。

血小板による一次止血

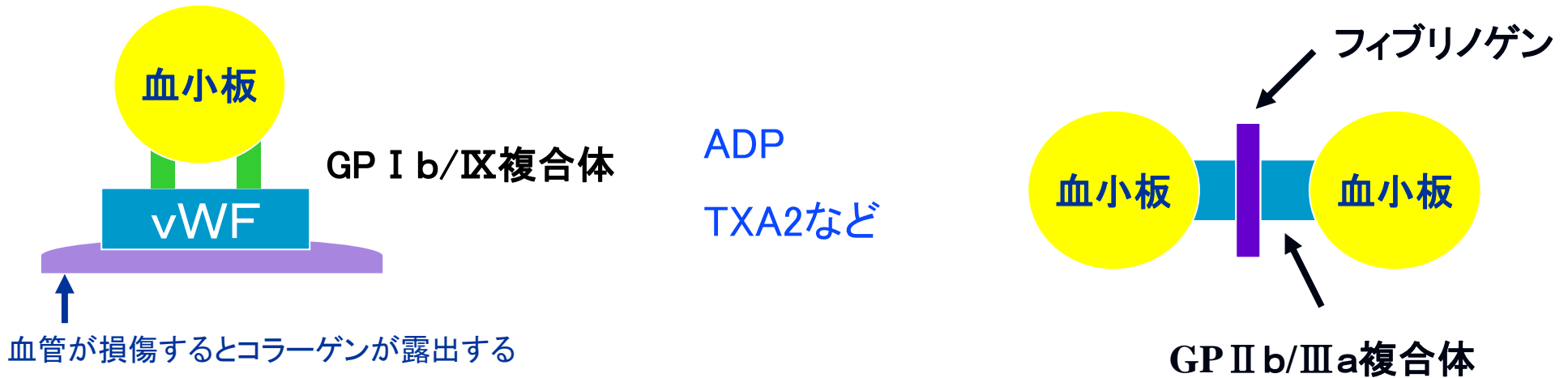
粘着



放出



凝集

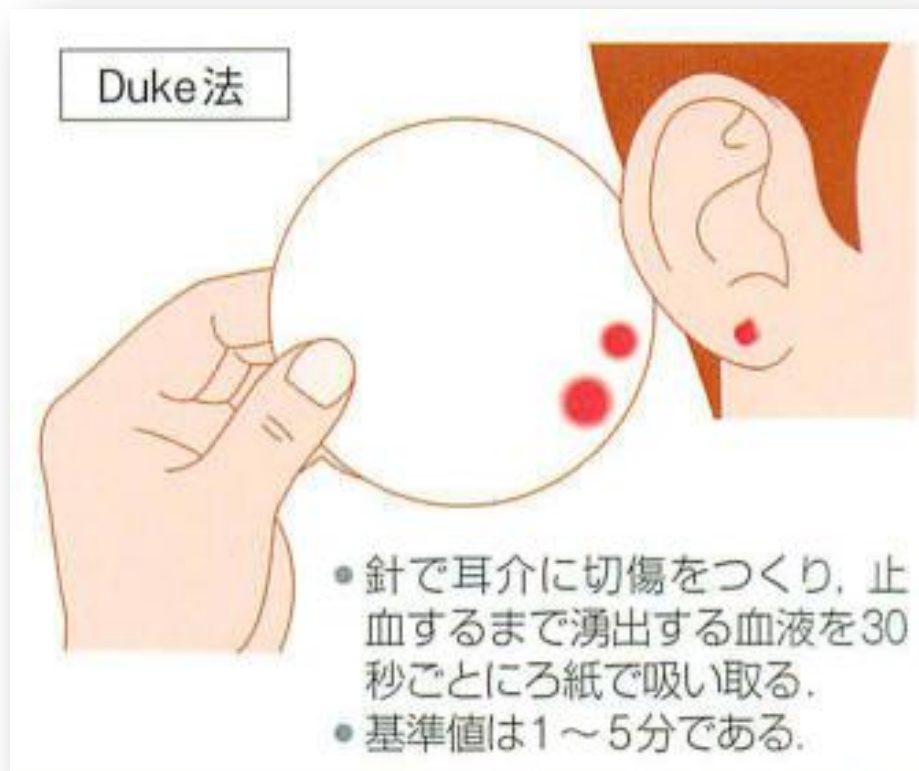


血小板膜上蛋白	作用
GP I b/IX複合体	粘着に関与
GP II b/IIIa複合体	凝集に関与

一次止血に関する検査

◆ **血小板数**を調べる ➡ **血小板数が少ないと血が止まらない**

◆ **出血時間**を調べる



- 出血時間は一次止血機能を反映している
- 血小板の数・機能の異常や血管壁の異常により延長する

出血時間が延長する疾患

血小板無力症 (Granzmann病)

von Willebrand病

特発性血小板減少性紫斑病

一次止血に関する検査

粘着

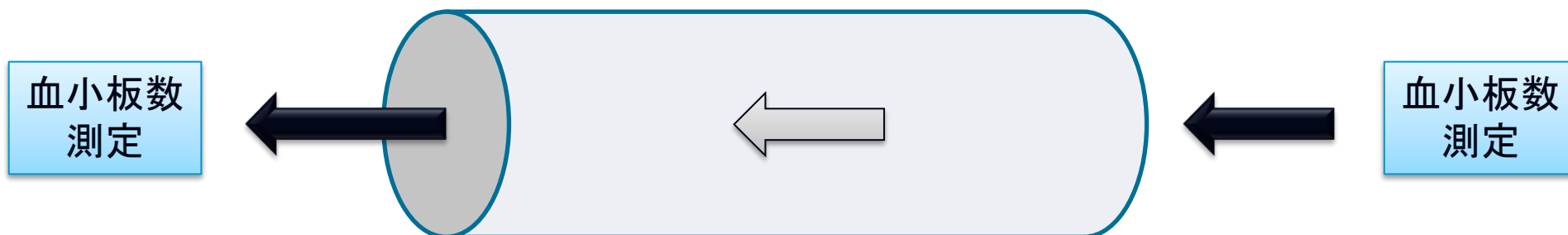


放出



凝集

血小板粘着能 (Salzman変法)



- ① 抗凝固剤なしの血液を一定速度でガラスビーズ入りの小カラムを通過させる。
- ② 前後の血小板数を測定する。
- ③ **ガラスビーズ粘着血小板率**を評価する。

血小板粘着能の停滞率基準範囲 : 15~70%

一次止血に関する検査

粘着

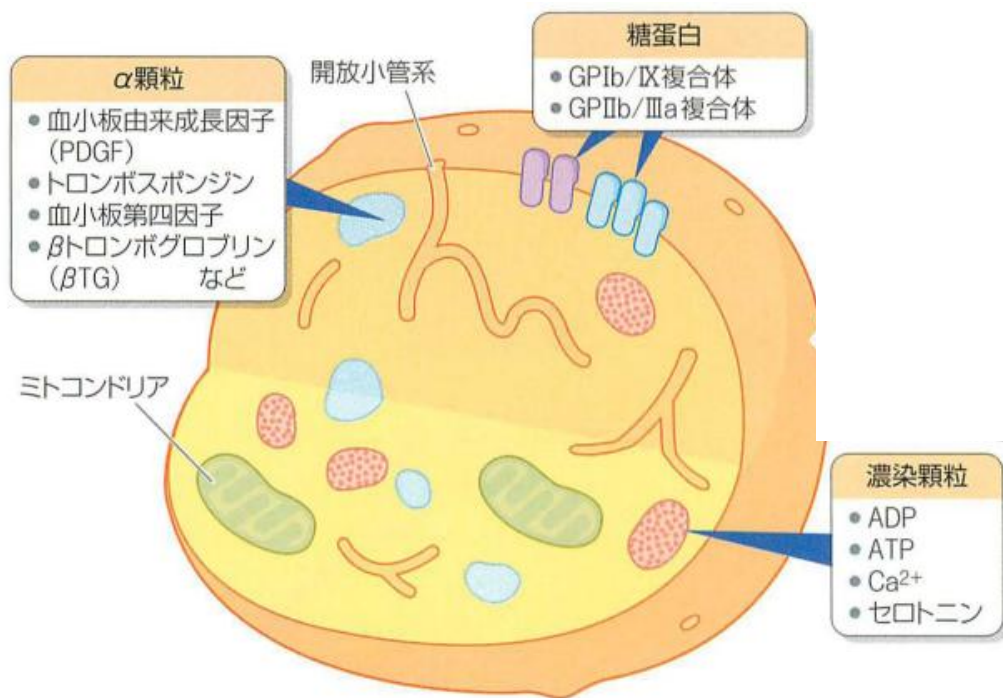


放出



凝集

血小板放出能



血小板

◆ 血小板放出反応の際に、

① 血小板の濃染顆粒からセロトニン、ATP、ADPなどが、

② α顆粒からはPF-3、血小板第4因子 (PF-4)、β-トロンボグロブリン (β-TG)などが放出される。

◆ 血小板を多く含む血漿に血小板凝集惹起物質(コラーゲン、トロンビンなど)を加えて血小板放出反応を刺激し、放出された物質を定量する。

一次止血に関する検査

粘着



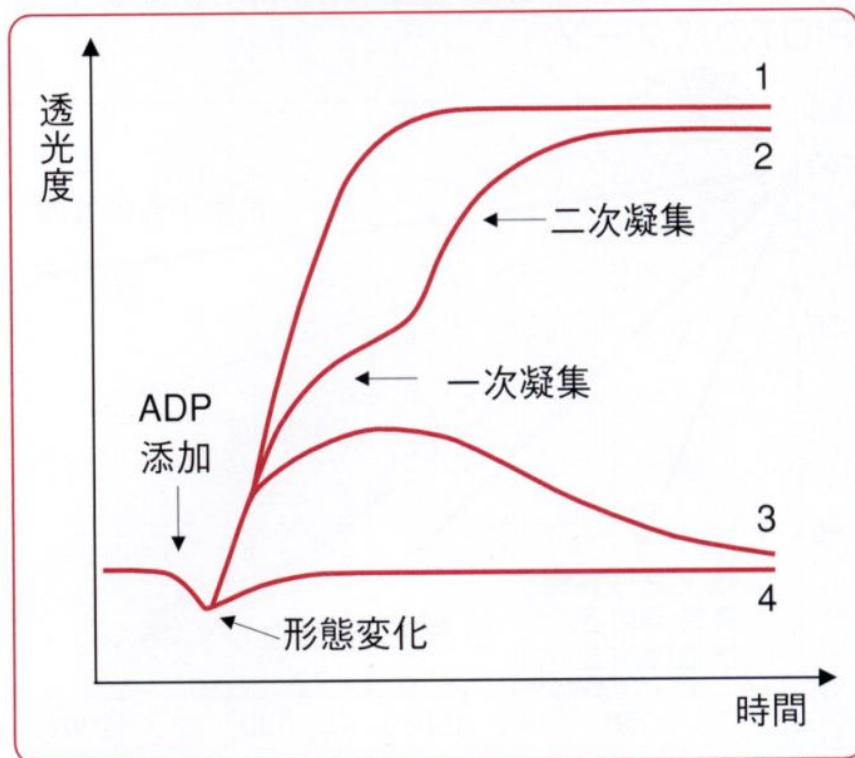
放出



凝集

図1 ADPによる血小板凝集曲線

1, 2: 正常 (1は高濃度ADP, 2は低濃度ADP),
3: storage pool病, 4: 血小板無力症



血小板凝集能

凝集惹起物質を用いて血小板凝集をおこし、測定する

凝集惹起物質 :

ADP、エピネフリン、コラーゲン、
リストセチン

一次止血に異常がある**先天性疾患**

粘着



放出



凝集

Bernard-Soulier症候群

血小板粘着能の異常



先天的な血小板膜糖蛋白 **GP I b / IX** の欠損や分子異常によって血小板の血管内皮下組織への**粘着**が障害され、出血傾向をきたす

一次止血に異常がある**先天性疾患**

粘着



放出



凝集

Storage pool病

血小板**顆粒**の減少、欠損



先天的な血小板の**顆粒**が減少、または欠損しているため、出血傾向をきたす

一次止血に異常がある**先天性疾患**

粘着



放出



凝集

血小板無力症 (Glanzmann病)

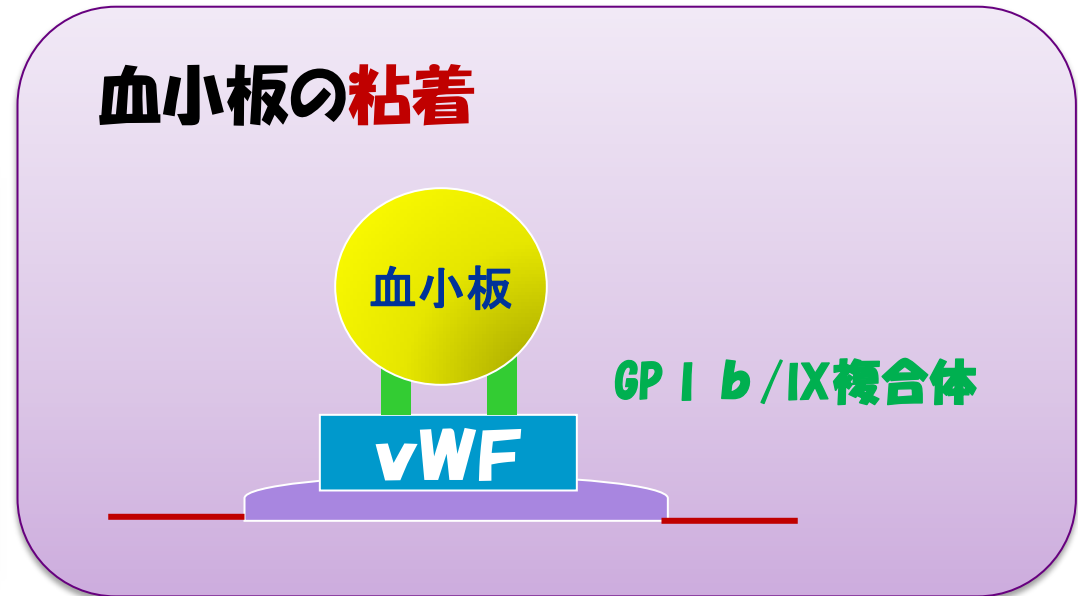
血小板凝集能の異常



先天的な血小板膜糖蛋白 **GPIIb/IIIa** の欠損や分子異常によって
血小板**凝集**が障害され、出血傾向をきたす

Von Willebrand病

- I. 先天性(ほとんどが**常染色体優性遺伝**)
- II. 血中**von Willebrand因子**の量的あるいは質的異常
- III. 血小板の血管内皮下組織への**粘着**が不良(一次止血障害)
- IV. 出血傾向



遺伝形式

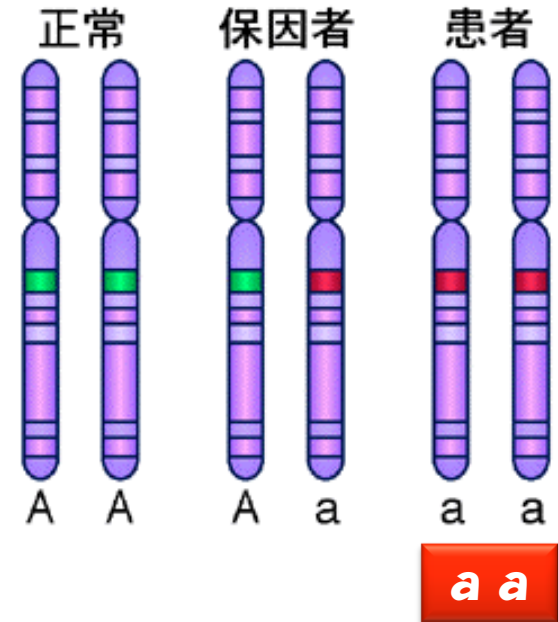
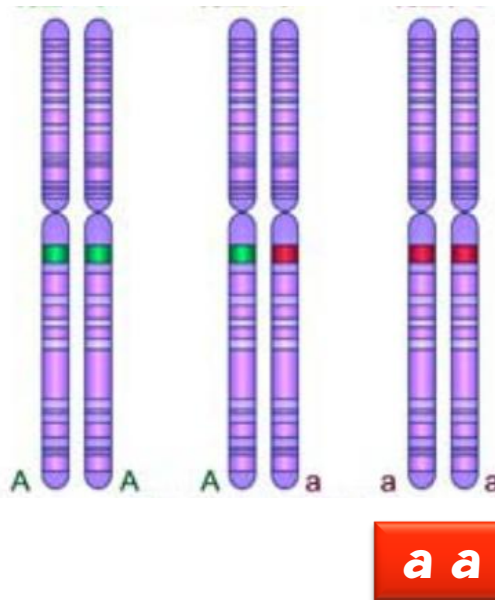
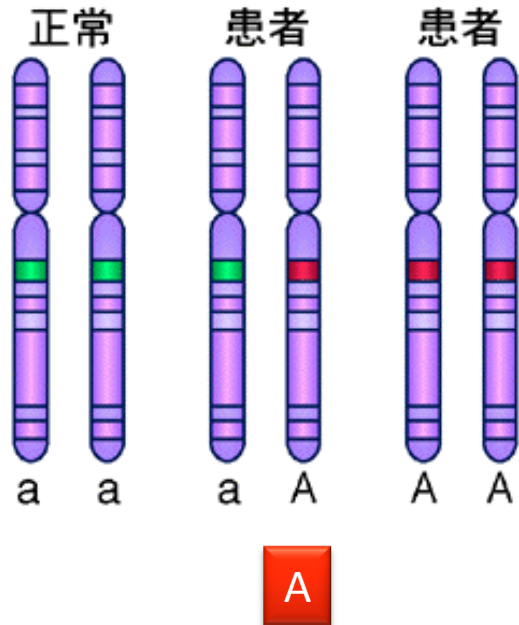
常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
= 伴性劣性遺伝

正常	保因者 ヘテロ	患者 ホモ
発症 しない	発症 しない	発症 する

男性	XY
女性	XX

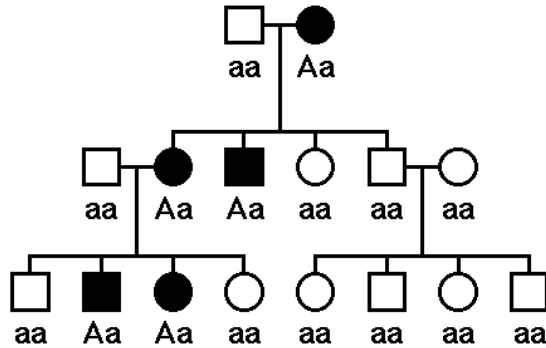


遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



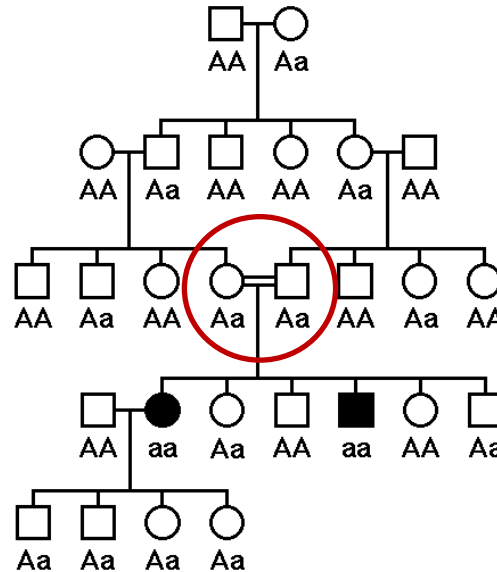
1. 疾病遺伝子 A と正常遺伝子 a との組み合わせ A a でも発症する。
2. 患者は親・子・孫など世代から世代へと連続して存在する。
3. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係)。
4. 患者と非患者の比は一般的には 1 : 1 である。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
=伴性劣性遺伝



疾病遺伝子 a



aがふたつ揃う
aaのみが発症する

1. 疾病遺伝子 a と疾病遺伝子 a との組み合わせ **aa** が発症する。
2. 患者の性比は 1 : 1 である (性別に無関係)。
3. 疾病遺伝子 a と正常遺伝子 A との組み合わせ **Aa** は患者ではないが、**保因者** と呼ばれる。
4. 患者は兄弟・姉妹の中で発生することがあり、一般的に親・子孫・血縁者に患者はいない。
5. **患者の親は共に Aa の組み合わせの遺伝子を持つ保因者** である。
6. 両親は血族結婚のことが多い。

(血族結婚は家系図では通常の婚姻の「-」記号ではなく「=」記号で表わす)

遺伝形式

常染色体優性遺伝

常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝
= 伴性劣性遺伝

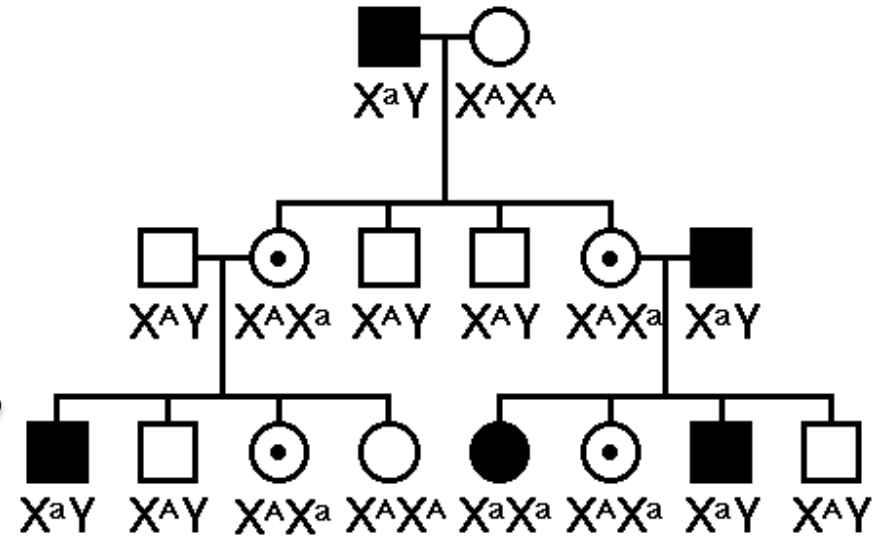
疾病遺伝子は **X染色体上**にある



男性： **X a Y**で発病する

女性： **X a X a**で発病する

女性： **X A X a**で発病しない



1. 疾病遺伝子は **X染色体上**にある。
2. 疾病遺伝子 X a を 1 本だけ持つ **男性 X a Y** が発病する。
3. 疾病遺伝子 X a と疾病遺伝子 X a との組み合わせを持つ **女性 X a X a** は発病する。
4. 疾病遺伝子 X a と正常遺伝子 X A との組み合わせを持つ女性 **X A X a** は原則的に無症状であり、**保因者**である。

遺伝形式

常染色体優性遺伝

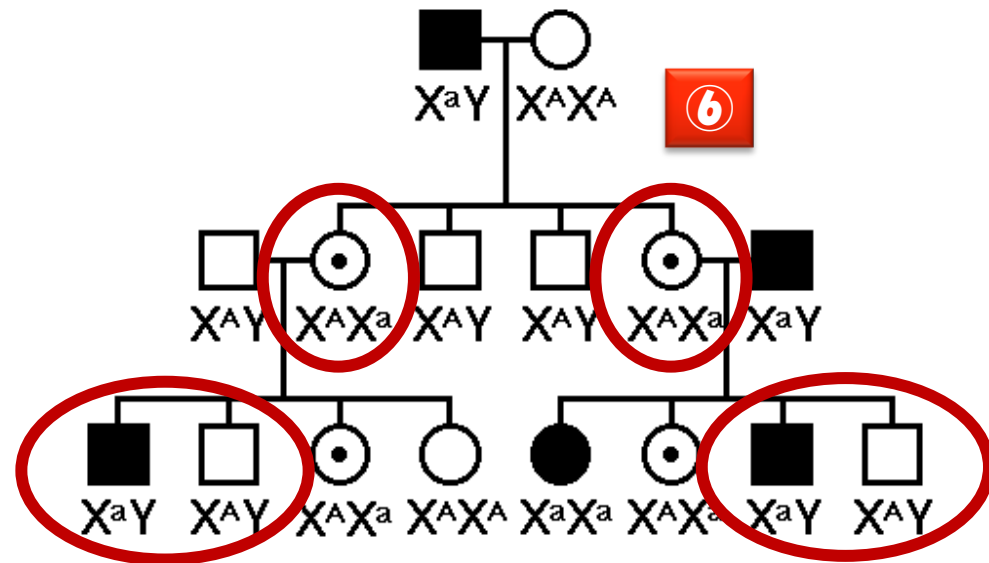
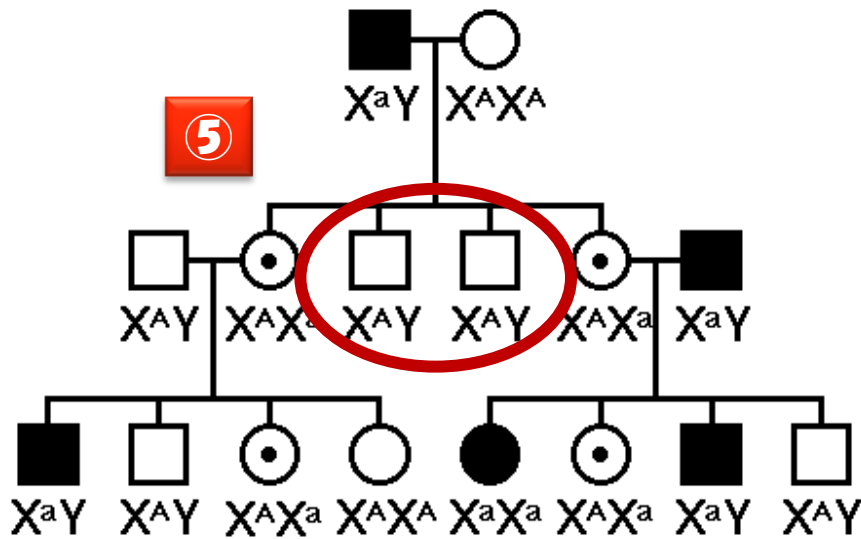
常染色体劣性遺伝

X連鎖性遺伝 =伴性劣性遺伝

男性： **$X a Y$** で発病

女性： **$X a X a$** で発病

女性： **$X A X a$** で保因者



⑤. 患者男性 $X a Y$ の**息子**は、全て**正常**である。

⇒即ち、男性から男性への疾病遺伝子の
伝達はない。

(患者男性の妻が $X a X A$ の保因者でない限り)

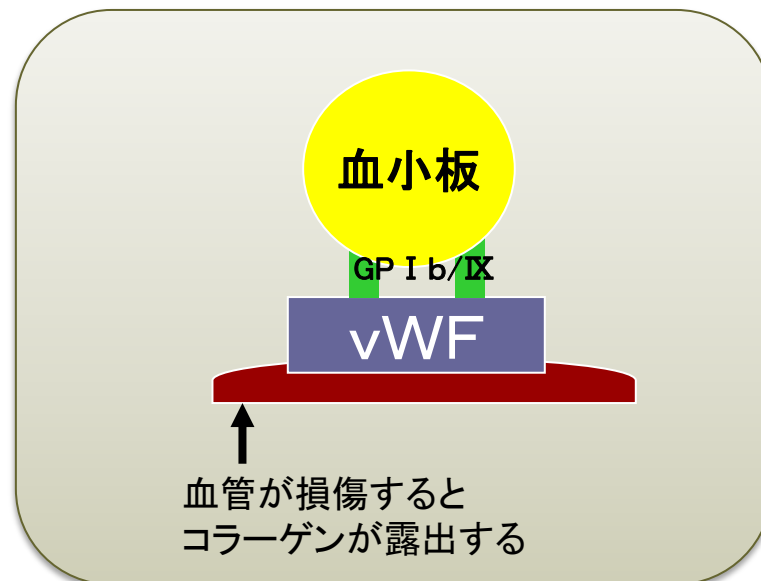
⑥. ・患者男性 $X a Y$ の**娘**は、全て $X A X a$ の**保因者**となる。

・この保因者を通じて**男孫の半分が罹患**する。

⇒即ち、**1世代おきに男性が発病**する

von Willebrand因子(vWF)の機能 ①

作用	検査所見
血小板粘着能への関与	<ul style="list-style-type: none">● 血小板数正常● 血小板粘着能低下● 出血時間延長



von Willebrand因子(vWF)の機能 ②

機能 ② : **第VIII因子**の輸送体として働く

正 常



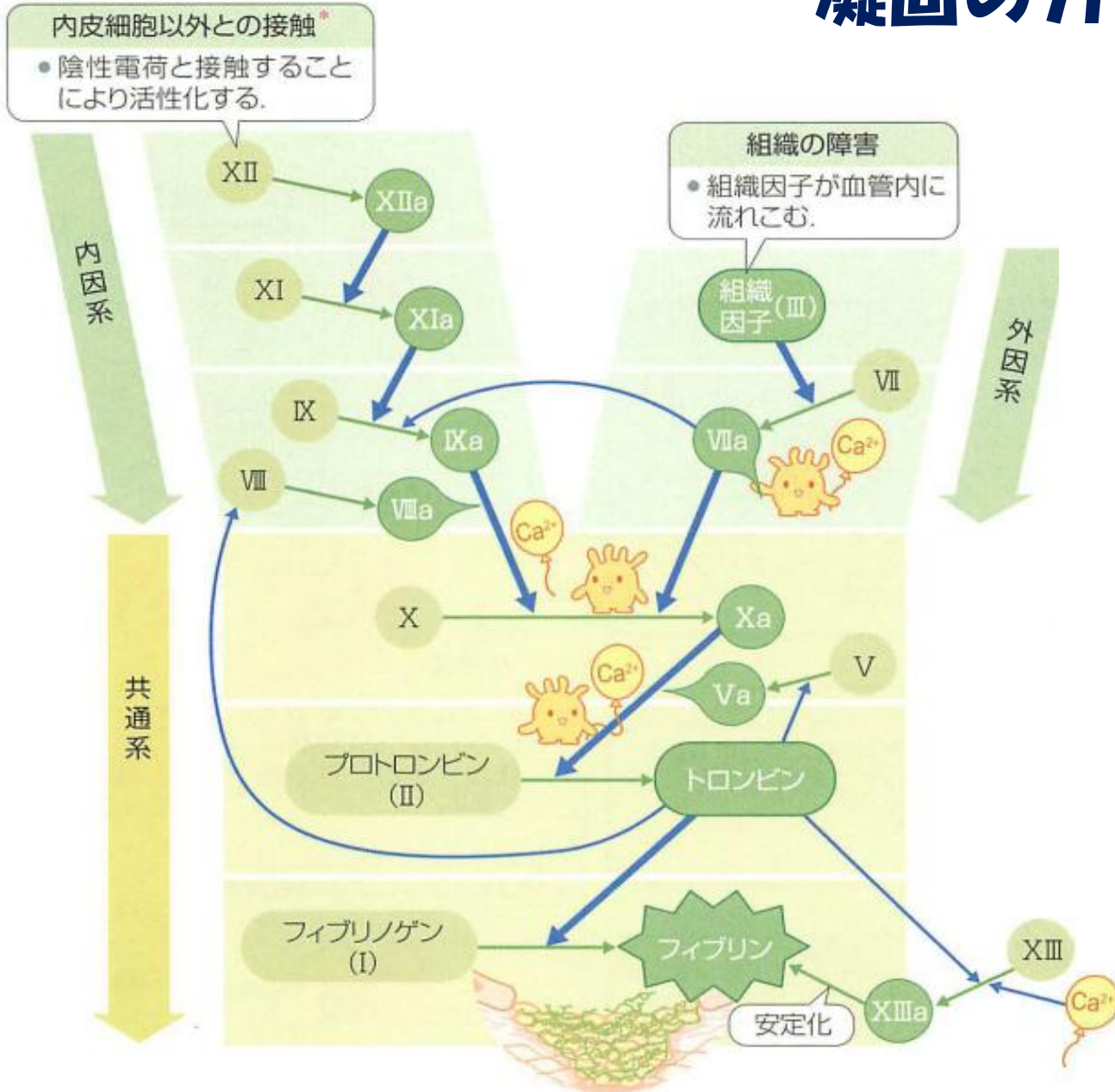
凝固因子の**第VIII因子**は、**血漿中のvWFと複合体**を作って存在している

von Willebrand病

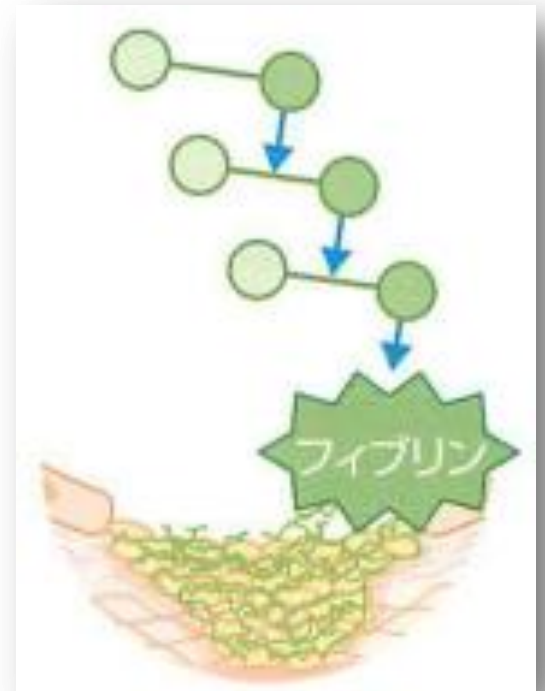


vWFと結合できない**第VIII因子**は、単体では血漿中に安定して存在できないため、その**活性が低下**する

凝固のカスケード



血液凝固の目的は
**フィブリンによる
 二次血栓の形成**



凝固の検査

血液が凝固するまでの時間を測定する

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

プロトロンビン時間 (PT)

APTT

- 血漿にカオリンなどを加え接触相に関わる第XI, XII因子を活性化させる。
- さらに部分トロンボプラスチン(リン脂質)とCa²⁺を加えてフィブリン析出までの時間を測定する。

→ 内因系の検査

内因系

基準値

30~40秒

PT

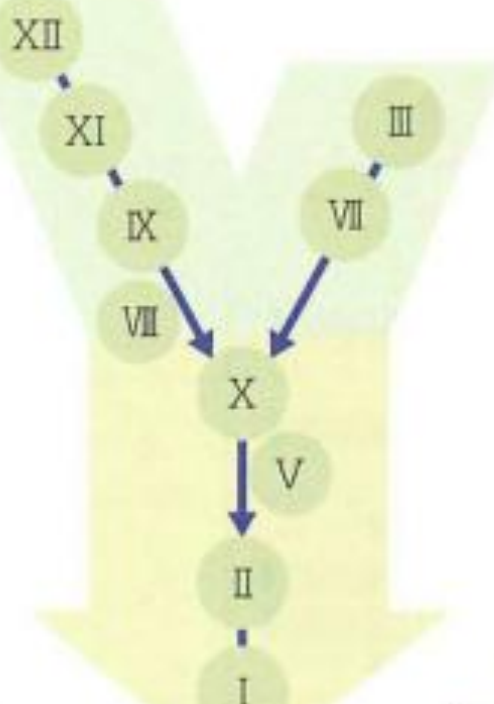
- 血漿に組織トロンボプラスチン(組織因子・リン脂質複合体)とCa²⁺を加えて、フィブリン析出までの時間を測定する。

→ 外因系の検査

外因系

基準値

10~12秒



von Willebrand因子(vWF)の機能 ②

機能 ② : **第VIII因子**の輸送体として働く

von Willebrand病	検査所見
 <p>The diagram shows a cross-section of a blood vessel wall with red blood cells. A blue, cat-like character representing von Willebrand factor (vWF) is shown on the left, and a green circular character representing Factor VIII is on the right. The Factor VIII character has a sad face and is crying, indicating it is unable to bind to the vWF character. Below the diagram, text explains that vWF cannot bind to Factor VIII, so Factor VIII cannot be stabilized in the plasma, leading to decreased activity.</p> <p>vWFと結合できない第VIII因子は、単体では血漿中に安定して存在できないため、その活性が低下する</p>	<ul style="list-style-type: none">● APTT延長 (第VIII因子活性低下による)

血友病

出血傾向をきたす遺伝性疾患
- 血友病 -

第18回
血液学を学ぼう！

1) 遺伝性疾患 (伴性劣性遺伝)

疾病遺伝子はX染色体上にある

→ ほとんどの患者は男性

2) 筋肉内・関節出血などを繰り返す

深部出血

3) 血友病には2種類ある

血友病 A : B = 5 : 1

4) 原因は凝固因子の欠乏である

血友病 A : 第VIII因子

5) 凝固因子の補充で出血を予防する

B : 第IX因子

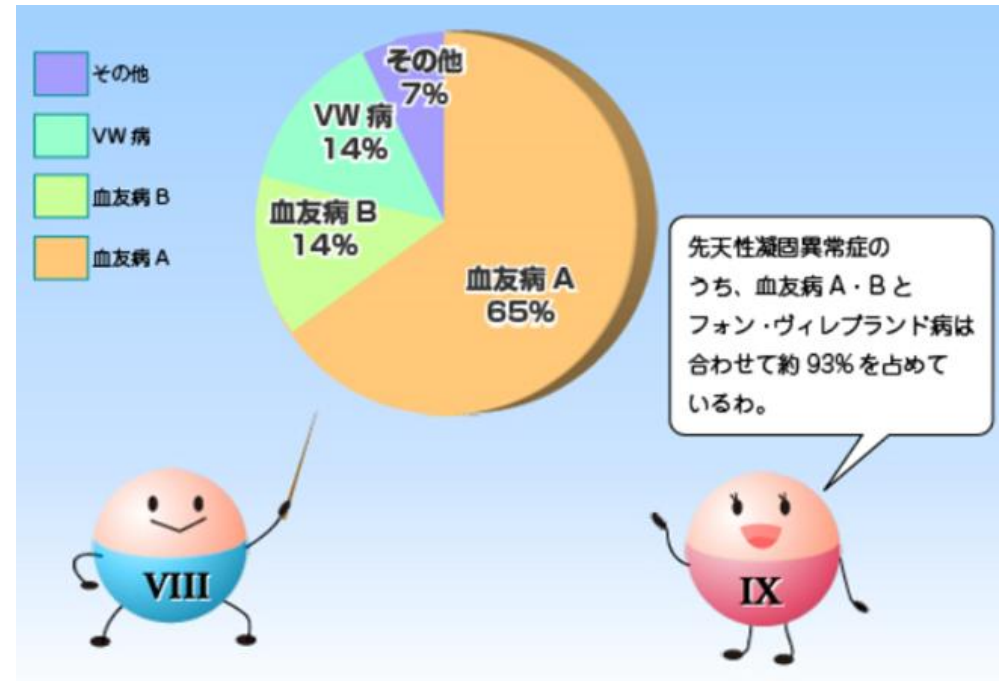
	血友病	von Willebrand病
原因	◆ 第Ⅷ因子あるいは第Ⅸ因子の欠乏	◆ 血小板粘着能の低下 ◆ 第Ⅷ因子活性低下
検査	● APTT延長	● 出血時間延長 ● 血小板数正常 ● APTT延長
症状	■ 深部出血 (関節内・筋肉内出血)	■ 体表部の出血 (紫斑、点状出血)

先天性凝固異常の内訳

日本における患者数

血友病A	4394人
血友病B	952人
von Willebrand病	944人
合計	6290人

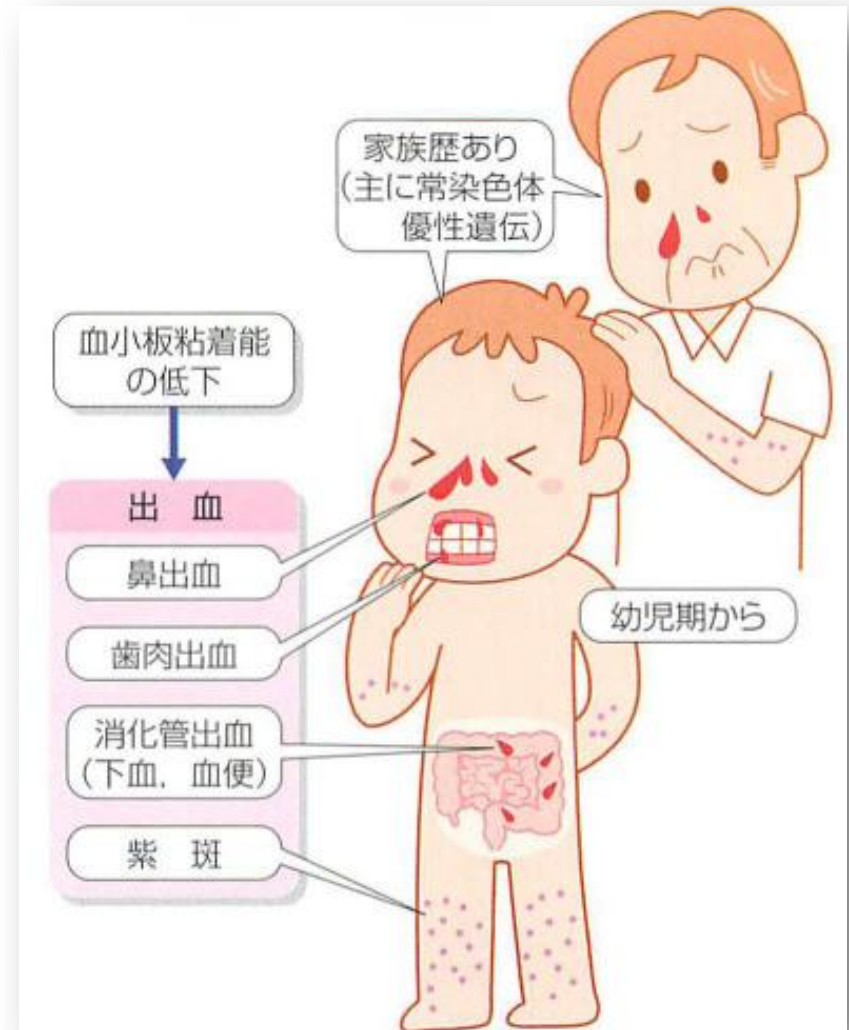
頻度



2010年エイズ予防財団
「血液凝固異常症全国調査」

von Willebrand病の診断のために

- 小児期から出血傾向がみられる
- 家族歴がある
- 深部出血ではなく、**表在性の出血**を認める
- 血小板数は正常だが、出血傾向を示す
- **第VIII因子活性が低下し、APTTが延長**する



von Willebrand病の治療

<p>1) 補充療法</p>	<p>血漿由来第Ⅷ因子/vWF複合体製剤で補充する。 投与されたvWFの血液中の半減期は12～20時間。</p>
<p>2) 酢酸デスマプレッシン (DDAVP)</p>	<p>デスマプレッシンは、抗利尿ホルモン(ADH)の合成類似体である。 この物質を投与すると、血漿中の第Ⅷ因子とフォンヴィレブランド因子レベルが上昇する。 反応には個人差が大きいので、治療に使う前に試験的投与を行うことが望ましい。 重症例には無効である。</p>

血液製剤と血漿分画製剤

血液

赤血球

血小板

血漿

血液成分製剤

アルブミン製剤

免疫グロブリン
製剤

血液凝固
因子製剤

アンチトロンビンⅢ
製剤

組織接着製剤

その他の
血漿分画製剤

血漿分画製剤

血友病A 治療薬一覧

商品名	製造・販売	成分	分類
アドベイド	バクスター	第8因子製剤	遺伝子 組み換え
クロスエイト M	日本血液製剤機構	第8因子製剤	
コンファクト F	化血研 アステラス	第8因子製剤 フォン・ヴィレブラン ト因子製剤	人血漿由来
コージネイト FS	バイエル	第8因子製剤	
ノボエイト	ノボ・ノルディス クファーマ	第8因子製剤	遺伝子 組み換え

血友病B 治療薬一覧

商品名	製造・販売	成分	分類
ベネフィクス	ファイザー	第9因子製剤	遺伝子 組み換え
ノバクトM	化血研		人血漿由来
クリスマシン	日本血液製剤機構		人血漿由来
PPSB-HT 「ニチャク」	日本製薬		人血漿由来
オルブロリクス	バイジェン・アイデック・ジャパン		遺伝子 組み換え