

血小板が減った！

2012年4月16日

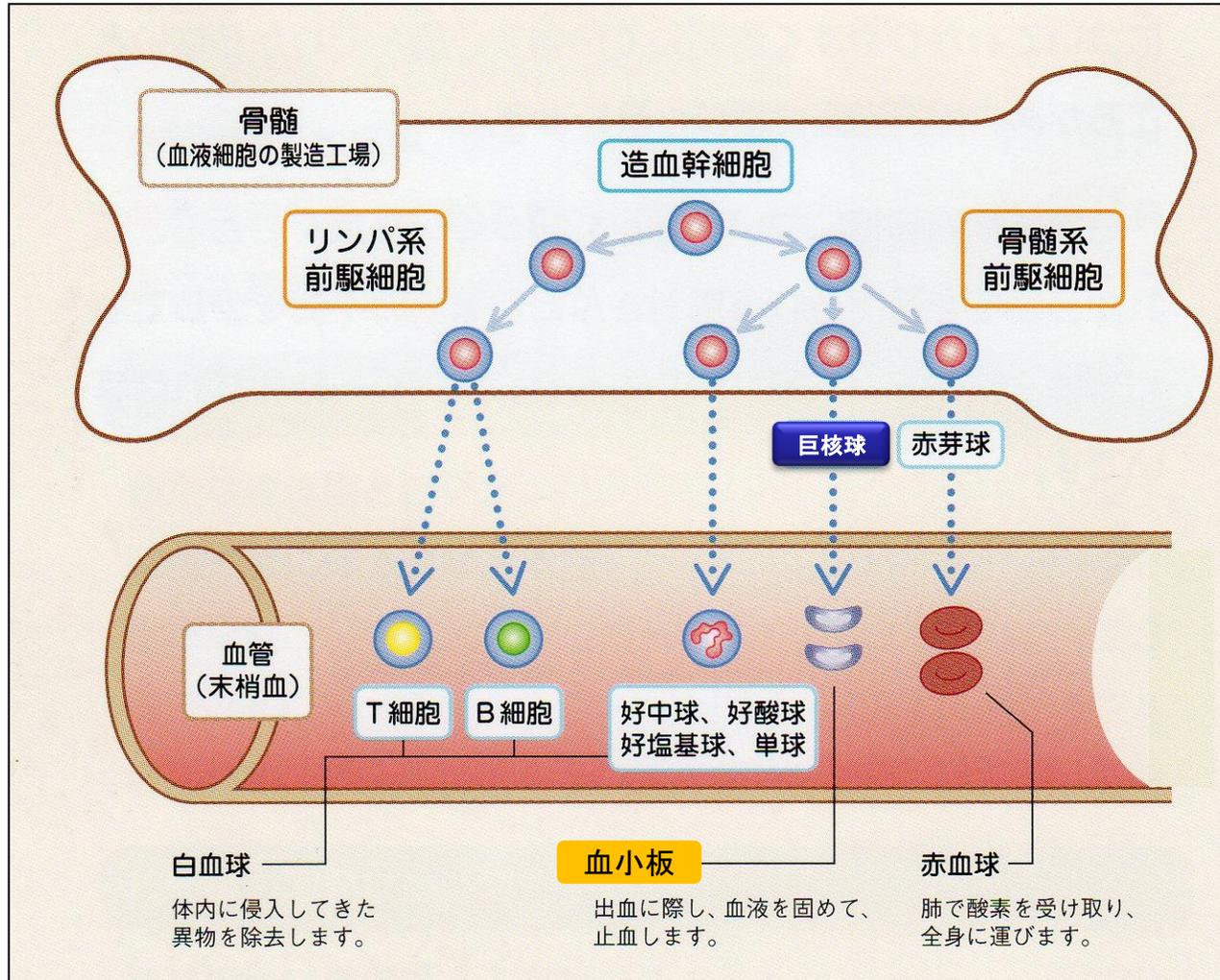
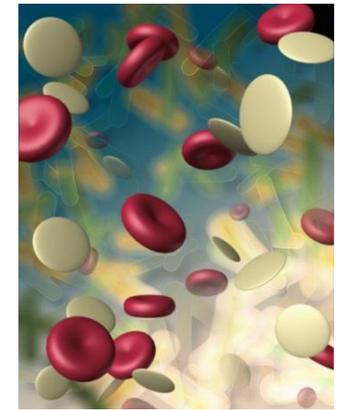
第2回 「血液学を学ぼう」

芦田隆司

近畿大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

近畿大学医学部 血液・膠原病内科

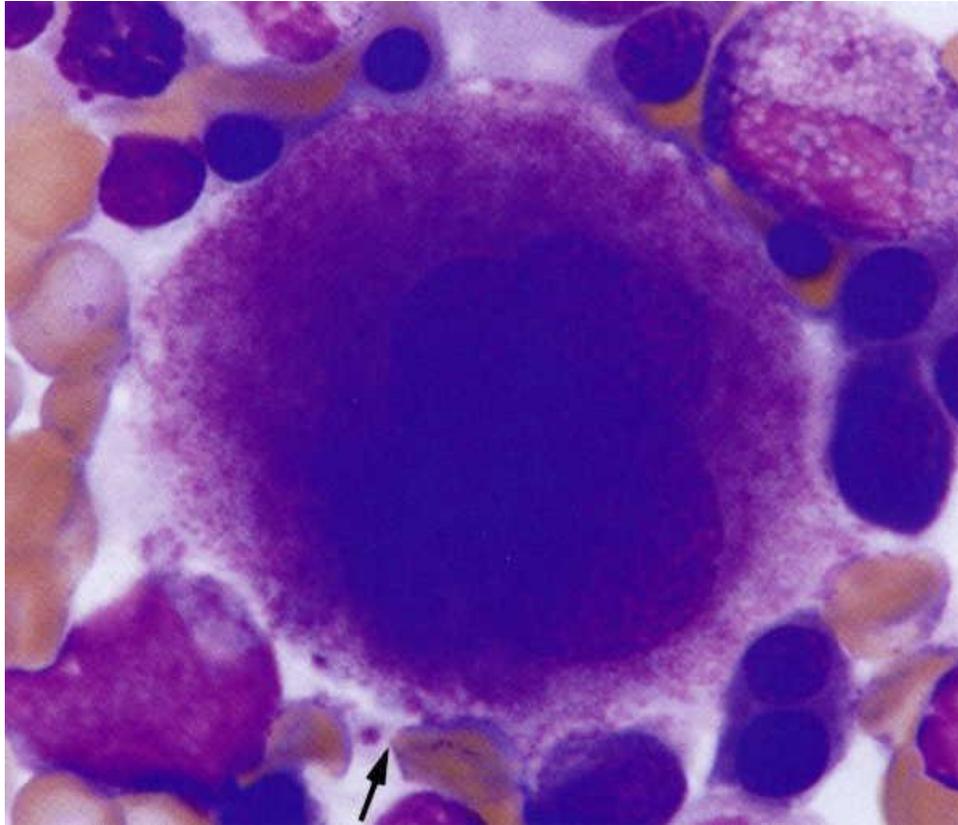
血液の源になる細胞 造血幹細胞ってなに？



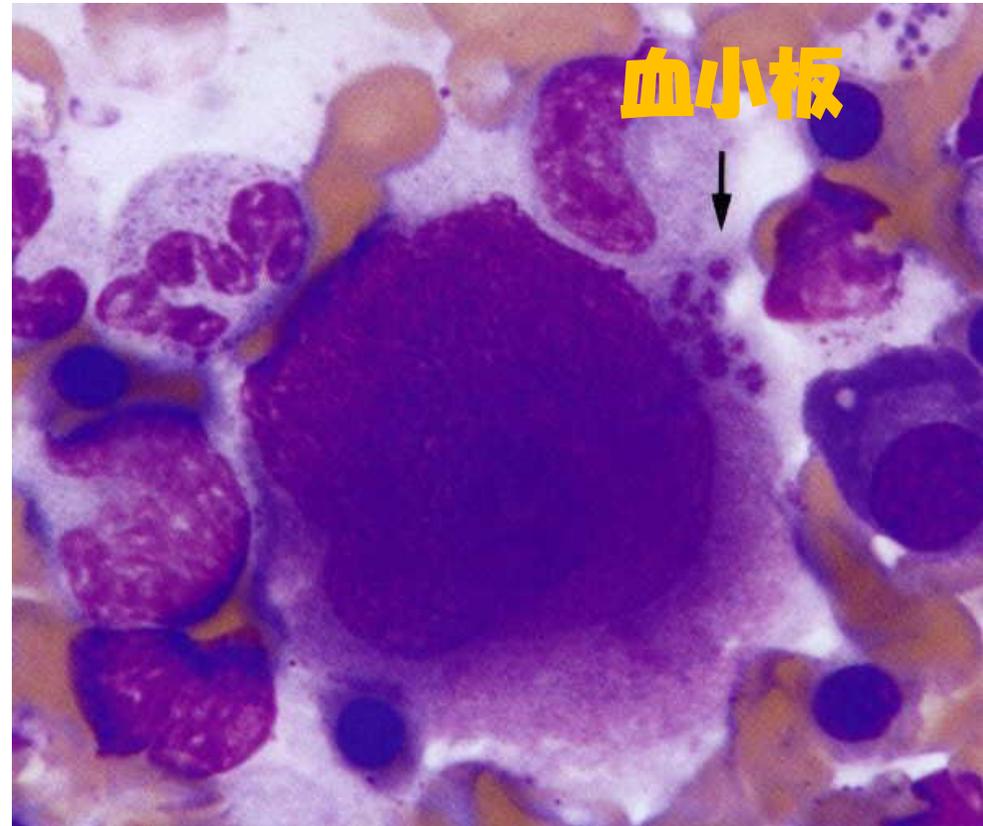
多能性
自己複製能

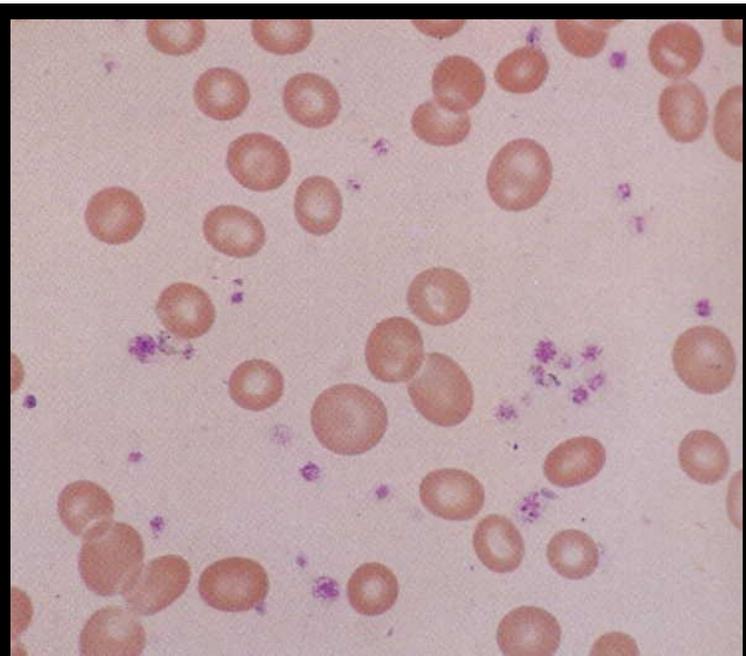
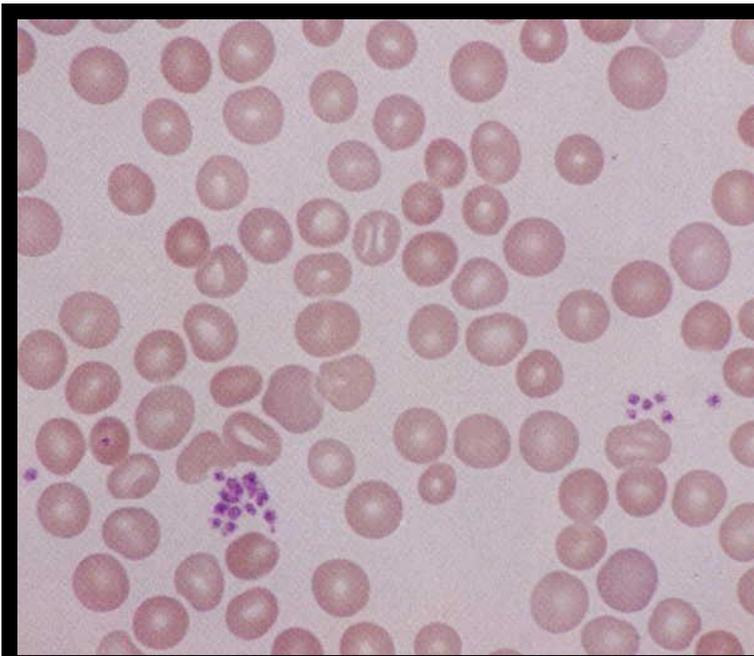
血液のすべての成分(白血球、赤血球、血小板)は造血幹細胞から作られる

骨髓巨核球



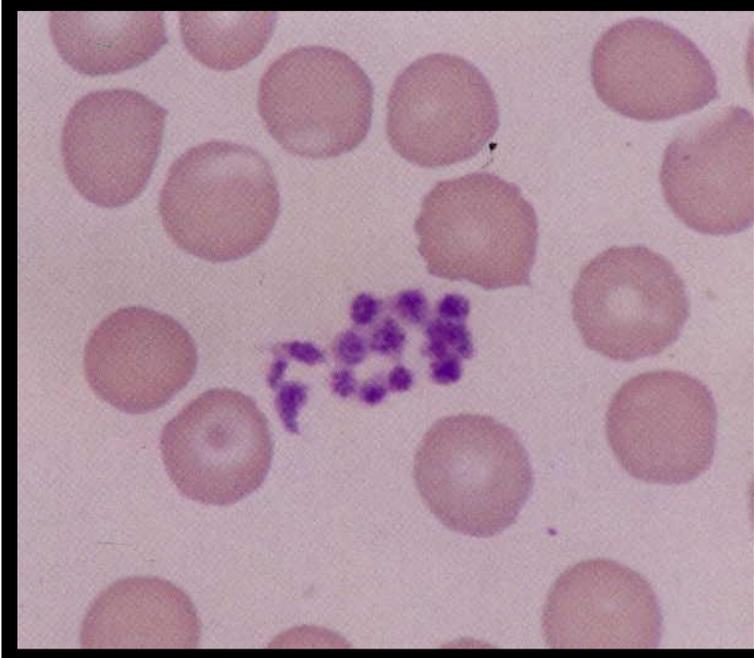
血小板





血小板
(正常人末梢血)

血小板增加症
(末梢血)



血小板
(正常人末梢血)



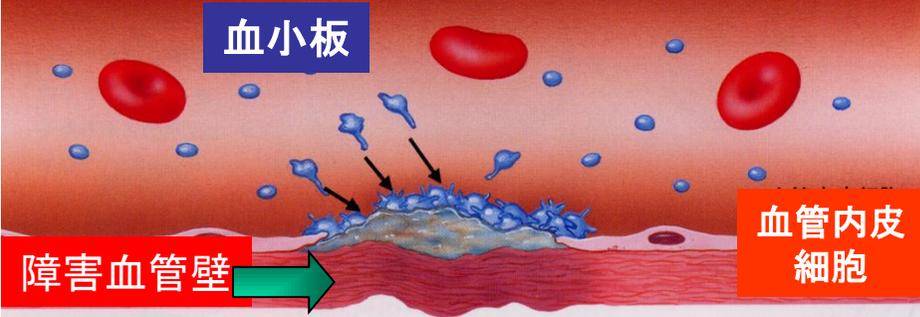
巨核球の成熟時間は約5日

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/ μ l が正常な末梢血血小板数である。**

止血機構

①血小板の粘着・凝集



血管が破綻し出血が起ると、

血管

血小板

まず血管が収縮して血流を抑え、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(一次止血)

②凝固

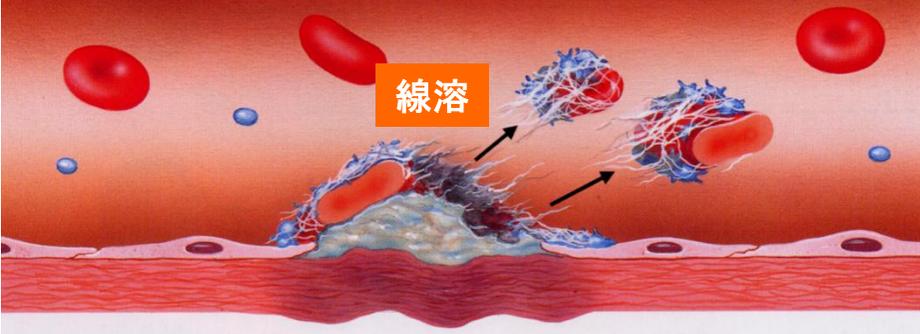


凝固因子が働いてフィブリンを形成し、強固な二次止血栓をつくる。これで傷が塞がり、完全に止血する(二次血栓)

凝固因子

フィブリン

③線溶



止血が完了したあとは、繊維素溶解現象(線溶)によって血栓が溶かされ、もとの状態に復する。

線溶

点状出血



斑状出血



皮疹をみた場合、それが紫斑か否かの判断がまず問題となる。
→紫斑は圧迫しても消退しない。

5mm以下の出血斑

10mm以上

点状出血

斑状出血

出血傾向の診断

出血の性状によりおおまかな異常機序が想像できる。

●凝固因子の異常 で観察される出血斑は大きく、大関節内出血、筋肉内出血など大出血も珍しくない。

●血小板および血管の異常では出血斑は小さく、点状出血、斑状出血となることが多い。



出血部位と徴候による出血傾向の鑑別

	出血部位	出血徴候
血小板・血管壁の異常	体表部 (皮膚・粘膜)	点状出血、 小斑状出血
凝固異常	深部 (皮下・筋肉・関節)	大斑状出血、 後出血
線溶異常	深部組織に 多い	後出血、 漏出性出血

血小板減少



なにか症状があるか？
もともと病気があるか？
患者さんに聞こう！



あり



鑑別診断へ



なし



再検査

検体の注意

- 血小板測定用の検体で最も注意すべきことは、**凝固**、**凝集**を防ぐことである。
- 小児例や、細い血管から時間をかけて採血した場合、組織液混入により凝集塊が生じ、血小板数が低下することがある。
- 採血後の凝集を防ぐために、血小板測定用の検体は測定まで充分にコンスタントに攪拌されることが望ましい。
- 採血後半日以上経過した検体では、溶血が起きることがあり、血小板測定に誤差を生じる危険性がある。

EDTA 偽性血小板減少症

- ◆ 血液検体は抗凝固剤のEDTAが入った容器に入れて血球計測をしているが、0.2~1%の頻度でEDTA 偽性血小板減少症が起きる。
- ◆ これはEDTA の存在下で、免疫グロブリンによって血小板同士が結合したり、血小板と白血球が結合することによって、見かけ上血小板数が減少する現象である。
- ◆ チトラート、ヘパリンなどの他の抗凝固剤を用いて血小板数を算定するか、EDTA 血による血液塗沫標本を観察して血小板凝集塊がないかを確認する必要がある。



血小板数

35万
15万
10万
5万
1万
0

正常

血小板数10万/ μ l以上で他の臨床症状がない場合は、通常経過観察のみでよい。しかし、軽症ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura:血小板減少性紫斑病), Bernard-Soulier症候群等の疾患が含まれている場合があり、血液像を観察するなど一応注意はしておく。

血小板数が5~10万/ μ lでは、出血時間などの検査が異常を示すが、臨床上の異常はあまりないことが多い。しかし、血小板数がこの範囲にあるときはその原因疾患の鑑別を行い、原疾患の治療を開始する必要がある。

血小板数が5万/ μ l以下になると外傷時などの出血が予想され、治療が必要である。ITPなどの場合、血小板数がこの範囲でも意外と出血傾向が少ないことがあるが、通常はこの血小板数では危険であり早期の対応を要する。

血小板数が1万/ μ l以下では自然出血（外傷なしに頭蓋内出血等が起きること）の危険性が大きく、血小板輸血を含む迅速な対応が必要となる。

血小板減少の原因



①血小板の産生低下

骨髄における血小板産生障害は、再生不良性貧血や、白血病、癌など悪性細胞による骨髄の浸潤がおきた場合、放射線、薬剤などにより骨髄機能が低下した場合、またEBウイルスなどのウイルス感染症で認められる。

骨髄の機能低下が原因であり、**通常巨核球数は減少し、汎血球減少**を伴うことも多い。

骨髄

骨髄での造血能力がなくなる病気 = 再生不良性貧血

骨髄の正常な造血細胞が腫瘍細胞に置き換わる
= 白血病や癌などの骨髄浸潤

骨髄の機能を障害する病気
= 放射線、薬剤による治療
= ウイルス感染症

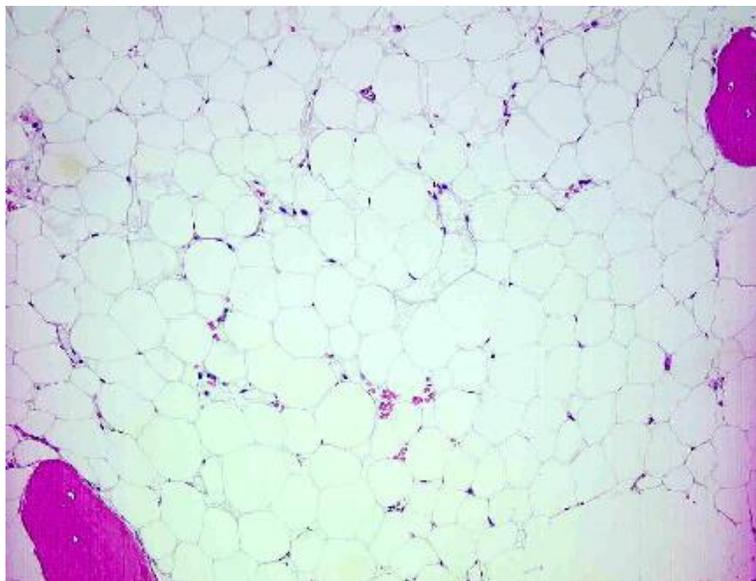
①血小板の
産生低下

②血
破壊

血小板
減少

再生不良性貧血

- ① 骨髄における造血幹細胞レベルの障害により、
- ② 骨髄低形成（有核細胞数減少、脂肪髄化）がみられ、
- ③ 末梢血での汎血球減少症
（赤血球、白血球、血小板の減少）を呈する。



汎血球減少をきたす疾患

原因	疾患
骨髄での 血球産生 低下	再生不良性貧血 骨髄異形成症候群 急性白血病 巨赤芽球性貧血 がんの骨髄転移
末梢血での 血球破壊 亢進	脾機能亢進症 感染症（敗血症など） 膠原病（SLEなど） 播種性血管内凝固（DIC） 発作性夜間血色素尿症

抗がん剤による血小板減少

- 化学療法に由来する血小板減少は、血小板産生の低下によるものである。大半の抗癌剤は白血球減少をきたすが、同時に血小板減少も発現する可能性がある。
- 化学療法を行う場合にはいくつかの薬剤を組み合わせることが多いため、骨髄抑制が高頻度かつ高度になりやすい。血小板減少が投与規制因子となる薬剤としては、カルボプラチン、ニムスチン、ラニムスチン、ゲムシタビンなどがある。また、マイトマイシンやラニムスチン、ニムスチンは血小板減少時期の出現が投与から3~4週目ぐらいと遅く、繰り返し投与にて遷延化する場合があります注意が必要である。
- 一方、化学療法中に出現してくる血小板減少は、原疾患に由来するものや副作用の合併症による間接的な発症もあるため、上記の抗癌剤以外でもきたすことを念頭におかねばならない。

表1 主な抗悪性腫瘍薬の血小板減少時期 (nadir) と回復時期¹⁾

抗悪性腫瘍薬	投与量 (mg/m ² /day)	血小板の nadir (日)	正常への回復 (日)
Vinblastine	5 × 1	5 ~ 10	7 ~ 10
Etoposide	75 × 3	7 ~ 10	7 ~ 10
Cytarabine	100 × 7	7 ~ 10	7 ~ 10
Cyclophosphamide	500 × 1	10 ~ 14	7 ~ 10
Doxorubicin	40 × 1	10 ~ 14	7 ~ 10
Mitomycin C	10 × 1	21 ~ 28	14 ~ 21
Nimustine	100 × 1	21 ~ 28	14 ~ 21
Ranimustine	50 ~ 90 × 1	21 ~ 28	14 ~ 21
Cisplatin	20 × 5	14 ~ 21	7 ~ 10
Carboplatin	300 ~ 400 × 1	14 ~ 21	7 ~ 10
Gemcitabine	800 ~ 1000 × 1 (weekly)	14 ~ 21	7 ~ 10

抗がん剤による血小板減少

-治療は輸血のみ-

2001年

- 血小板減少に対する有効な手段は、血小板輸血を行うことしかない。
- 一般的な血小板輸血の適応は20,000/ μ l以下であるが、維持すべき血小板数の基準は、基礎疾患など患者の状態により異なる。

表2 癌患者における血小板輸血に関する ASCO ガイドライン (一部抜粋)²⁾

1) 血小板製剤	全血由来あるいは同一のドナーからのアフエーシスによる血小板は同等の効果を有するため、通常はいずれを用いてもよいが、前者のほうが安価である。両者とも 20 ~ 24℃で保存する
2) 予防的、治療的血小板輸血	骨髓機能低下により出血の危険がある患者に対しては、予防的血小板輸血が勧められる
3) 急性白血病における予防的血小板輸血の最低基準	治療を行う成人においては、10,000/ μ lを血小板輸血の最低基準とする。小児も同様の基準が推奨されている。しかし、新生児や出血、発熱、白血球増多、急速な血小板減少をきたしている場合には、より早期での血小板輸血を行う
4) 造血幹細胞移植時	上記(3)と同様の基準で血小板輸血を行う
5) 慢性化し安定している著明な血小板減少症	MDSや再生不良性貧血では、慢性的かつ著明な血小板減少状態にあるにもかかわらず出血がみられないことが多い。明らかな出血、または積極的治療を行わない状況では、予防的血小板輸血は行わない
6) 固形腫瘍における予防的血小板輸血	10,000/ μ lを血小板輸血の最低基準とする。膀胱癌、壊死性腫瘍に対する治療中の場合は、20,000/ μ lを血小板輸血の基準とする
7) 血小板減少患者における外科的・観血的処置	通常的外科的・観血的処置を行う場合、40,000 ~ 50,000/ μ lあれば十分である。骨髓検査などは 20,000/ μ l 以下でも安全である
8) RhD 抗原に対する免疫反応予防	赤血球混入による RhD 免疫反応を予防するため、RhD 陰性ドナーからの血小板輸血または抗 D 抗体による予防を行う
9) 白血球削減製剤による免疫反応予防	白血球が削減された血小板製剤を用い、さらに輸血時には白血球除去フィルターを使用する
10) 血小板輸血不応の診断	採取 72 時間以内の血小板を最低 2 回輸血したにもかかわらず、予想されるだけの増加がみられない場合、血小板輸血不応を疑う
11) 血小板輸血不応の対応	血小板輸血不応時には HLA-A, HLA-B 抗原陽性ドナーからの血小板輸血を行う

血小板製剤の使用指針

適応となる血小板数



7~10万

- ・頭蓋内手術、局所止血困難な領域での手術

5万

- ・活動性出血：網膜、肺、消化管などの出血
- ・外科手術などの術前：待機的手術、肝生検など
- ・DIC：血小板が急に低下し、出血傾向が強い場合

3万

- ・人工心肺使用時の周術期管理

2万

- ・造血器腫瘍
- ・造血幹細胞移植
- ・固形腫瘍：血小板が急に低下し、出血傾向が強い場合

0.5万

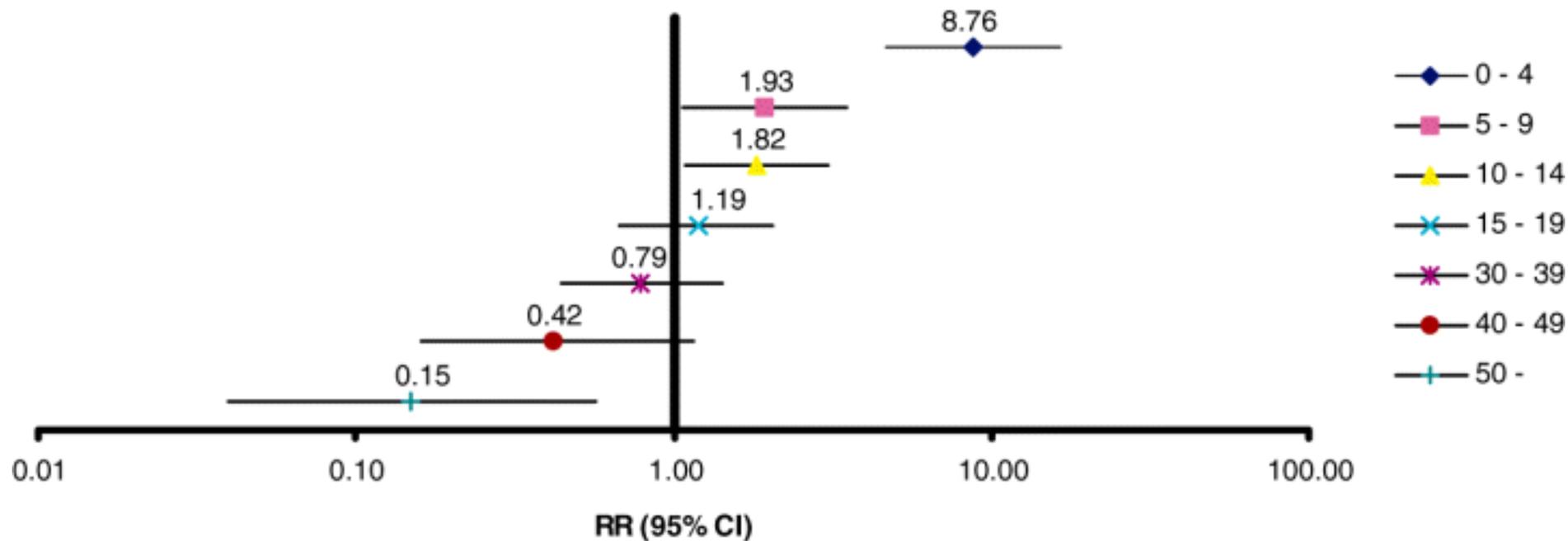
- ・血小板機能異常、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群

その他

- ・大量輸血時：止血困難な出血症状と血小板減少のある場合
- ・新生児同種免疫性血小板減少症

A descriptive analysis of international transfusion practice and bleeding outcomes in patients with acute leukemia.

Heddel NM, et al. Transfusion 46;903,2006



血小板数と出血のリスクについて解析

血小板数2~2.9万を基準にすると血小板数0.5万~1.4万では出血のリスクが2倍近くになる

血小板輸血の投与量

$$\text{予測血小板増加数}(\text{/}\mu\text{l}) = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{ml}) \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

↑
2/3は輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための補正係数

問題：体重60kgの患者に血小板濃厚液-LRを10単位輸血すると血小板数はどれだけ上昇するか？

血小板10単位中の血小板： 2×10^{11} 個

患者体重 60kg \Rightarrow 循環血液量 4200ml

$$\begin{aligned} \text{予測血小板増加数}(\text{/}\mu\text{l}) &= 2 \times 10^{11} / 4200 \times 10^3 \times 2/3 \\ &= 3.2 \times 10^4 \end{aligned}$$

3.2万 増加する

●血小板濃厚液(PC)投与時の予測血小板増加数値

PC投与単位数	体重(kg)														
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	60	70	80	90	100
1	3.8	1.9	1.3	1	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2
2	7.6	3.8	2.5	1.9	1.5	1.3	1.1	1	0.8	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4
5	19	9.5	6.3	4.8	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	1
10		19	13	9.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8	3.2	2.7	2.4	2.1	1.9
15			19	14	11	9.5	8.2	7.1	6.3	5.7	4.8	4.1	3.6	3.2	2.9
20				19	15	13	11	9.5	8.5	7.6	6.3	5.4	4.8	4.2	3.8

※血小板濃厚液1単位:含有血小板数 0.2×10^{11} 個以上 (万/ μL)

$$\text{血小板輸血直後の予測血小板増加数(/}\mu\text{L)} = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量(mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

循環血液量: 70mL/kg [⇒循環血液量(dL) = 体重(kg) \times 70mL/kg]

[例] 体重50kgの成人(循環血液量3,500mL)に血小板濃厚液5単位(1.0×10^{11} 個以上の血小板を含有)投与直後には輸血前の血小板数より19,000/ μL 以上増加することが見込まれる。

なお、1回投与量は、原則として上記計算式によるが、実際的には通常10単位が使用されている。

体重25kg以下の小児では10単位を3~4時間かけて輸血する。

血小板輸血不応時の対応

ABO式血液型一致の血小板濃厚液を
2回輸注しても無効
(CCIで評価する)

補正血小板増加数(CCI) (/μl)
= 輸血後血小板増加数 × 体表面積 (m²)
÷ 輸血血小板総数 (× 10¹¹)
通常は1時間後CCI 7500/μl 以上
24時間後CCI 4500/μl 以上

非免疫性血小板不応の原因を検索
(重症感染症、脾腫、DIC、TTP、
薬剤、活動性出血)

あり

原因に対する治療

なし

抗HLA抗体の検索

あり

HLA一致血小板輸血

なし

抗HPA抗体の検索

無効

あり

HLA/ABO一致血小板輸血

①血小板の産生低下

一方、**巨核数の減少を認めない症例もあり、**

無効造血や血小板の分化の異常が存在すると考えられている

(骨髄異形成症候群 (MDS)、

巨赤芽球性貧血、

発作性夜間血色素尿症 (PNH) など)。

①血小板の
産生低下

②血小板
破壊亢進

血小板
減少

MDS myelodysplastic syndrome
PNH paroxymal noctural hemoglobinuria

骨髄異形成症候群 (MDS)

- 後天的に生じる異常造血幹細胞によるクローン疾患
- 複数系統の造血細胞が異形成を呈する
- 臨床的には
 - ①無効造血による血球減少
 - ②前白血病状態という2つの特徴をもつ。

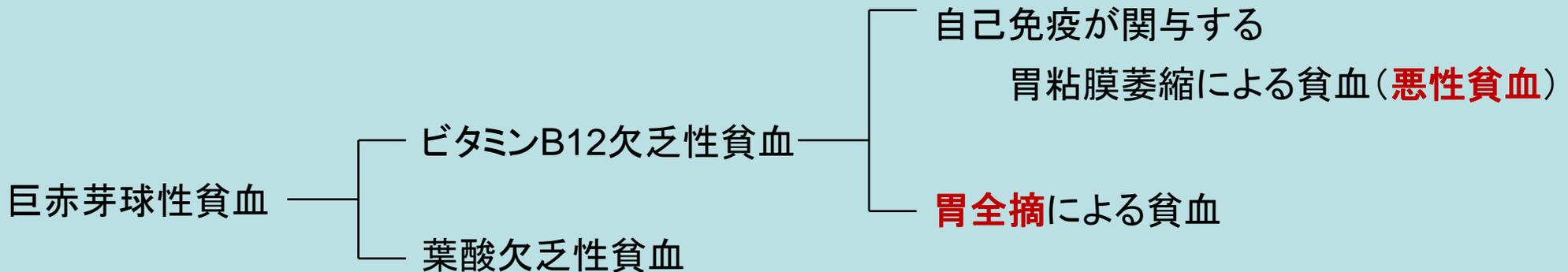
特有の症状はないので、貧血、発熱、出血傾向などの症状と、血液検査での血球の減少が診断のきっかけになる

無効造血

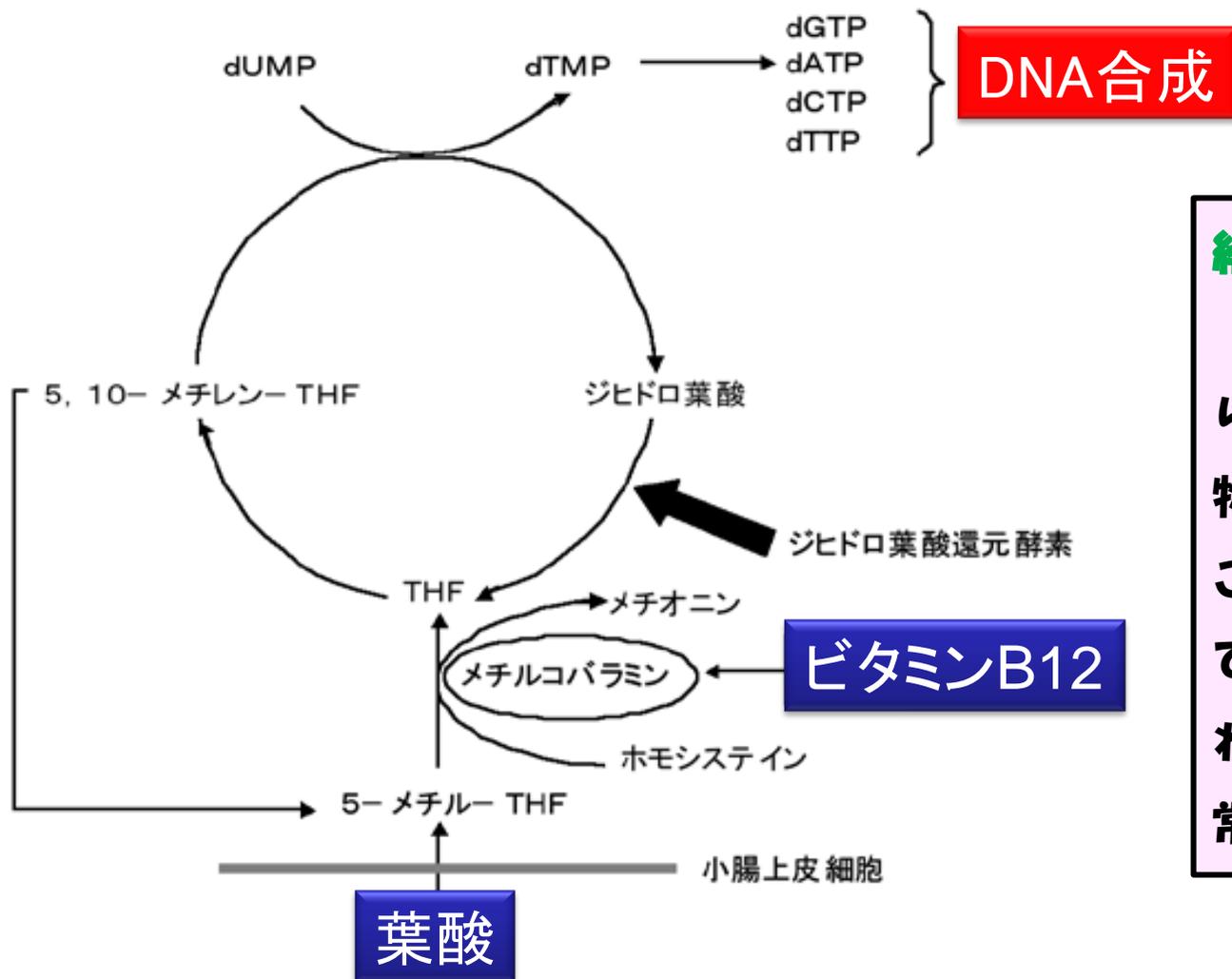
- **無効造血とは、骨髄内で正常に血球が分化できないため、血管内へ放出される以前に破壊されることをいう。アポトーシスの亢進によるものと考えられている。**
- **無効造血をきたす疾患としては、骨髄異形成症候群、巨赤芽球性貧血などがある。**

巨赤芽球性貧血

1. 骨髄に巨赤芽球が出現する疾患の総称
2. **DNA合成障害**に基づく核の成熟障害、**無効造血**を特徴とする
3. RNA、蛋白合成の障害は軽いため細胞のサイズは大きくない、
これによって核と細胞質に成熟の不一致がみられる
4. 原因は、①**ビタミンB12**欠乏と②**葉酸**欠乏に大別される
5. 末梢血は汎血球減少を呈する



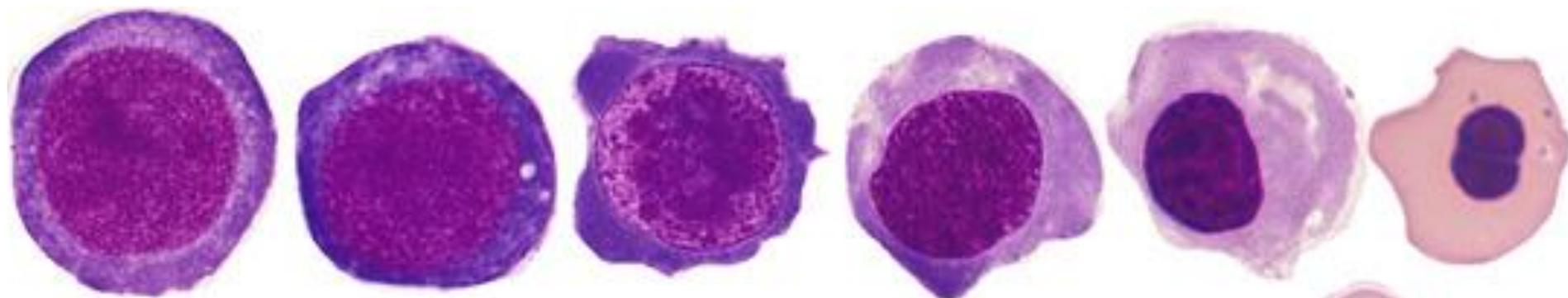
DNA合成における ビタミンB12と葉酸の関わり



細胞の合成や修復を助ける

DNAは、からだの遺伝情報通りに細胞を作るよう指示を出す物質で、葉酸やビタミンB12はこのDNAの合成や、細胞の材料であるたんぱく質の合成にかかわっているため、不足すると正常な細胞が作られなくなる。

核の成熟障害

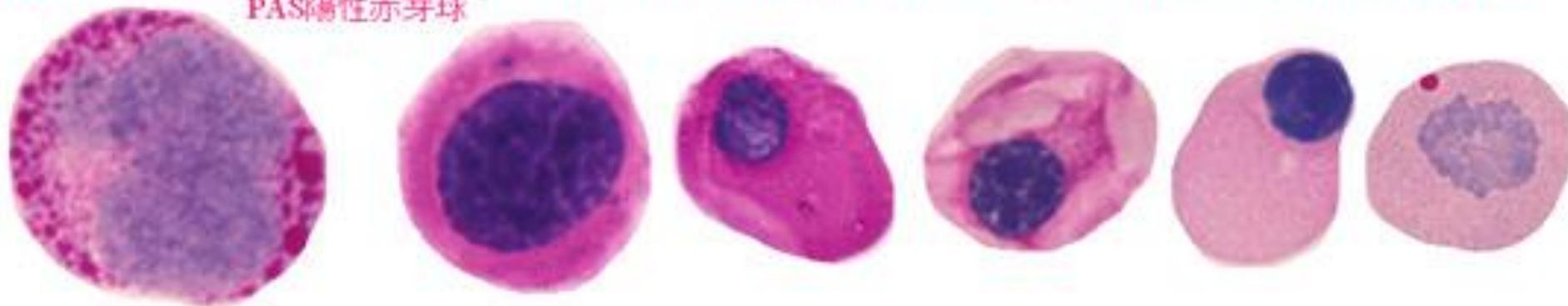


核の成熟乖離(核の遅延)、核崩壊・融解:巨赤芽球様変化



正常の分化・成熟段階

PAS陽性赤芽球



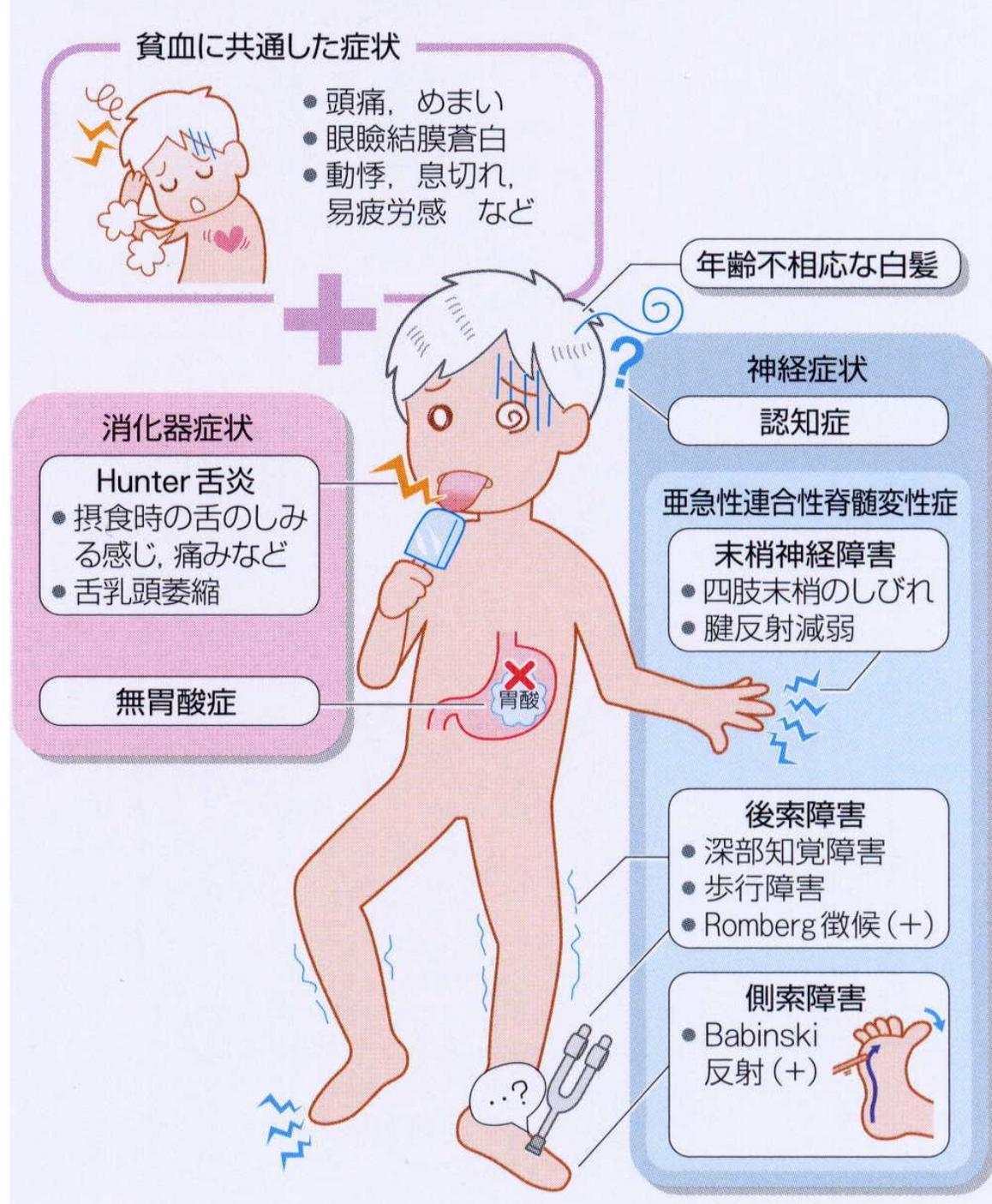
巨赤芽球性貧血の症状

1. 貧血に共通した症状

2. 消化器症状

3. 神経症状

このような症状と、
血液検査での血球の減少が
診断のきっかけになる



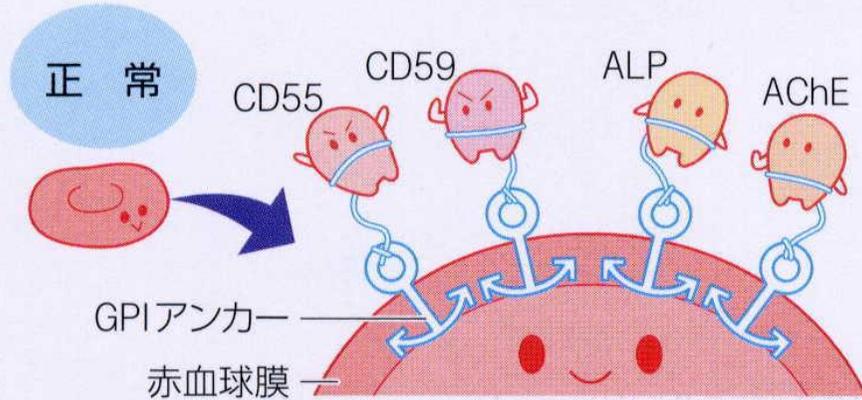
発作性夜間血色素尿症（PNH）

- 後天的に出現した異常造血幹細胞によるクローン疾患
- 異常クローン由来のPNH血球は補体感受性が亢進しており、**血管内溶血**を起こす。
- **早朝の褐色尿**（ヘモグロビン尿）が特徴的である
- 造血障害による汎血球を呈しやすい
- まれに、血栓症を合併することがある

- 何らかの原因により赤血球の破壊が亢進した状態を**溶血**という
- 溶血性貧血には、赤血球が循環血液中で破壊される**血管内溶血**と、脾臓などの網内系で破壊される**血管外溶血**がある

PNHの 病態生理

- PNHは、赤血球膜に存在するGPIアンカーが合成されない疾患で、PIG-A遺伝子の後天的異常によって生じる
- PIG-A遺伝子変異は造血幹細胞レベルで生じるため、GPIアンカー合成障害は白血球や血小板でも起こる
→ 汎血球減少症
- フローサイトメトリーでGPIアンカーの欠損、特にCD55、CD59の欠損が複数系統にみられれば、PNHと診断できる

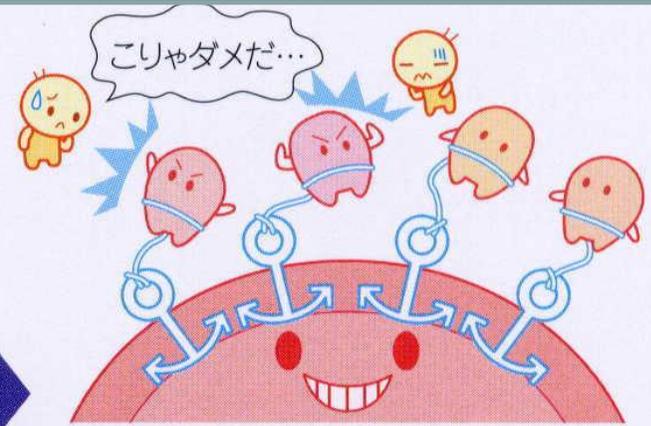


● GPIアンカーは、補体制御蛋白 (CD55, CD59) やALP, AChEなどの蛋白質を、赤血球膜に固定している。

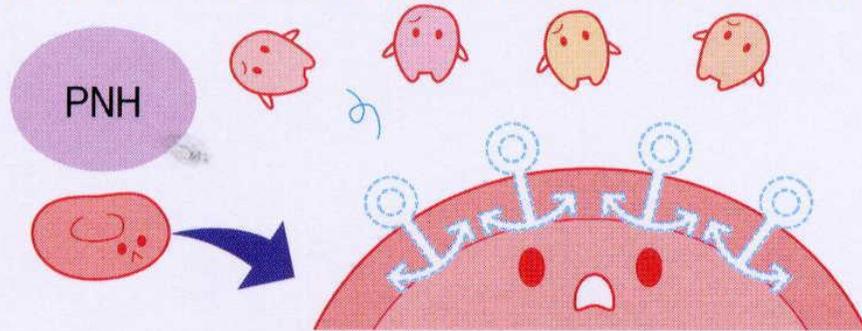


補体活性化が
起こりやすい条件

- アシドーシス
- 感染症
- 手術 など



● 補体制御蛋白が、補体による赤血球への侵襲を抑制する。



● GPIアンカーが欠損し、固定されていた蛋白質が失われる。

→ AChE活性↓
ALP活性↓
NAPスコア↓



● 補体制御蛋白がないため補体による侵襲を受け、**血管内容血**をきたす。

黄疸、貧血症状と、

特徴的な症状である早朝の褐色尿、

血液検査での汎血球減少が

診断のきっかけになる

- ◆ PNHには溶血が主体の古典的PNHと、再生不良性貧血（AA）が先行し、溶血は軽度で造血障害が主体のAA-PNH症候群がある。
- ◆ PNHから骨髓異形成症候群や急性白血病に移行することがある。
- ◆ 血栓症はしばしば死因となる。腸間膜静脈や門脈に血栓が生じると急性腹症を呈することがある。

早朝褐色尿

特徴的な症状

- 睡眠時は低換気で呼吸性アシドーシスとなり補体が活性化されるため、PNHでは血管内溶血をきたす。
- 睡眠中にヘモグロビン尿がつくられるため、早朝に褐色尿がみられる。



②血小板破壊亢進や消費



1) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

抗血小板抗体（抗血小板抗体が産生される機序は現在も不明）が産生されることにより、血小板が破壊されたり、脾臓でトラップされることにより血小板数が低下する病気。

②血小板の
破壊亢進や消費

血小板
減少

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

● 血小板異常 ●

病因



薬剤などの原因や基礎疾患が明らかでなく、免疫学的機序により血小板破壊が亢進して、血小板減少のため出血症状を呈する疾患。

診断

1. 出血症状がある(点状出血および斑状出血が主で、関節出血は認めない。歯肉出血、下血、血尿なども認める)。
2. 末梢血検査
血小板減少(血小板数が低値にもかかわらず出血症状がない場合は、EDTAによる**偽性血小板減少症**を考慮する)。
赤血球および白血球は正常
3. 骨髄検査
巨核球数は正常または増加し、赤芽球や骨髄球系には異常はない。
4. 血小板表面IgG (PAIgG)
陽性率は90%以上で、血小板数と逆相関を示す。
ただし、MDS、肝硬変、自己免疫性甲状腺疾患など他疾患でも陽性となる場合が多く、疾患特異性は低い。



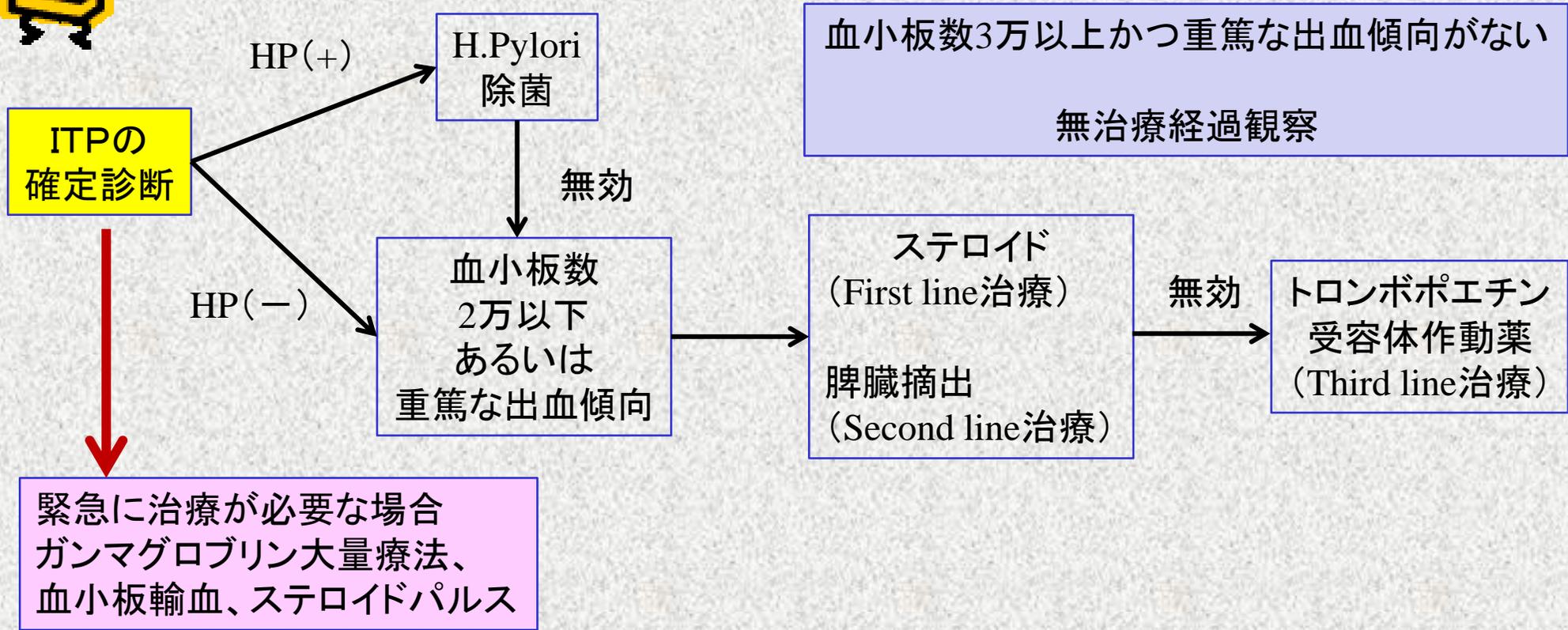


急性および慢性ITP

	急性ITP	慢性ITP
好発年齢	2～5歳	20～40歳
男女比	1:1	1:4～5
好発する時期	冬～春	一年中
先行感染	80%で上気道炎や胃腸炎	通常はない
自然寛解	6か月以内に全例	<2%
予後	良好 (死亡率は1%未満)	良好 (ただし難治例では 死亡率5～10%)



慢性ITP治療の参照ガイド案



- ・Helicobacter pylori 除菌……………除菌によって約60%の症例で血小板が増加する。ピロリ菌感染によるITPの発症機序は不明であるが、菌体と血小板膜の抗原相同性により産生された抗体が血小板減少を引き起こす可能性が指摘されている。
- ・ガンマ・グロブリン大量療法……………手術・分娩などの一時的な管理を目的として用いられる。効果は一過性である。詳しい機序は不明であるが、マクロファージが大量の γ -グロブリンを貪食するため、血小板破壊が抑制されると考えられている。

②血小板破壊亢進や消費



1) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

抗血小板抗体（抗血小板抗体が産生される機序は現在も不明）が産生されることにより、血小板が破壊されたり、脾臓でトラップされることにより血小板数が低下する病気。

2) 全身性エリテマトーデス (SLE)

基礎疾患として自己免疫性疾患があり、血小板に対する自己抗体ができ血小板が減少する病気。このような二次性血小板減少症はITPと診断せず、その自己免疫疾患名を診断とする。全身性エリテマトーデスがその代表例である。

②血小板の
破壊亢進や消費

血小板
減少

SLE診断基準

(米国リウマチ学会, 1997)

1. 頬部紅斑
2. ディスコイド疹
3. 光線過敏症
4. 口腔内潰瘍
5. 非びらん性関節炎
6. 漿膜炎 a)胸膜炎、b)心膜炎
7. 腎障害 a)0.5g/日以上、もしくは3+以上の持続性蛋白尿あるいは、b)細胞性円柱
8. 神経障害 a)痙攣、b)精神障害
9. 血液学的異常 a)溶血性貧血、b)白血球減少症 ($4,000/\text{mm}^3$ 未満)、c)リンパ球減少症 ($1,500/\text{mm}^3$ 未満)、d)血小板減少症 ($10万/\text{mm}^3$ 未満)
- 10.免疫学的異常 a)抗DNA抗体、b)抗Sm抗体、c)抗リン脂質抗体陽性：抗カルジオリピン抗体異常値、ループス抗凝固因子陽性、血清梅毒反応の生物学的偽陽性のいずれか
- 11.抗核抗体

診断： 11項目中、4項目以上が存在する場合、SLEと診断する

②血小板破壊亢進や消費



1) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

抗血小板抗体（抗血小板抗体が産生される機序は現在も不明）が産生されることにより、血小板が破壊されたり、脾臓でトラップされることにより血小板数が低下する病気。

2) 全身性エリテマトーデス

基礎疾患として自己免疫性疾患があり、血小板に対する自己抗体ができ血小板が減少する病気。このような二次性血小板減少症はITP と診断せず、その自己免疫疾患名を診断とする。全身性エリテマトーデスがその代表例である。

3) 薬剤性血小板減少症

キニン、サルファ剤などの薬物を投与すると、その薬物と血中の蛋白の複合体に対して抗体ができ、このような抗原抗体産物が血小板表面に付着して血小板が減少する。

②血小板の
破壊亢進や消費

血小板
減少

薬剤による血小板減少症

①骨髄における血小板生成能の低下

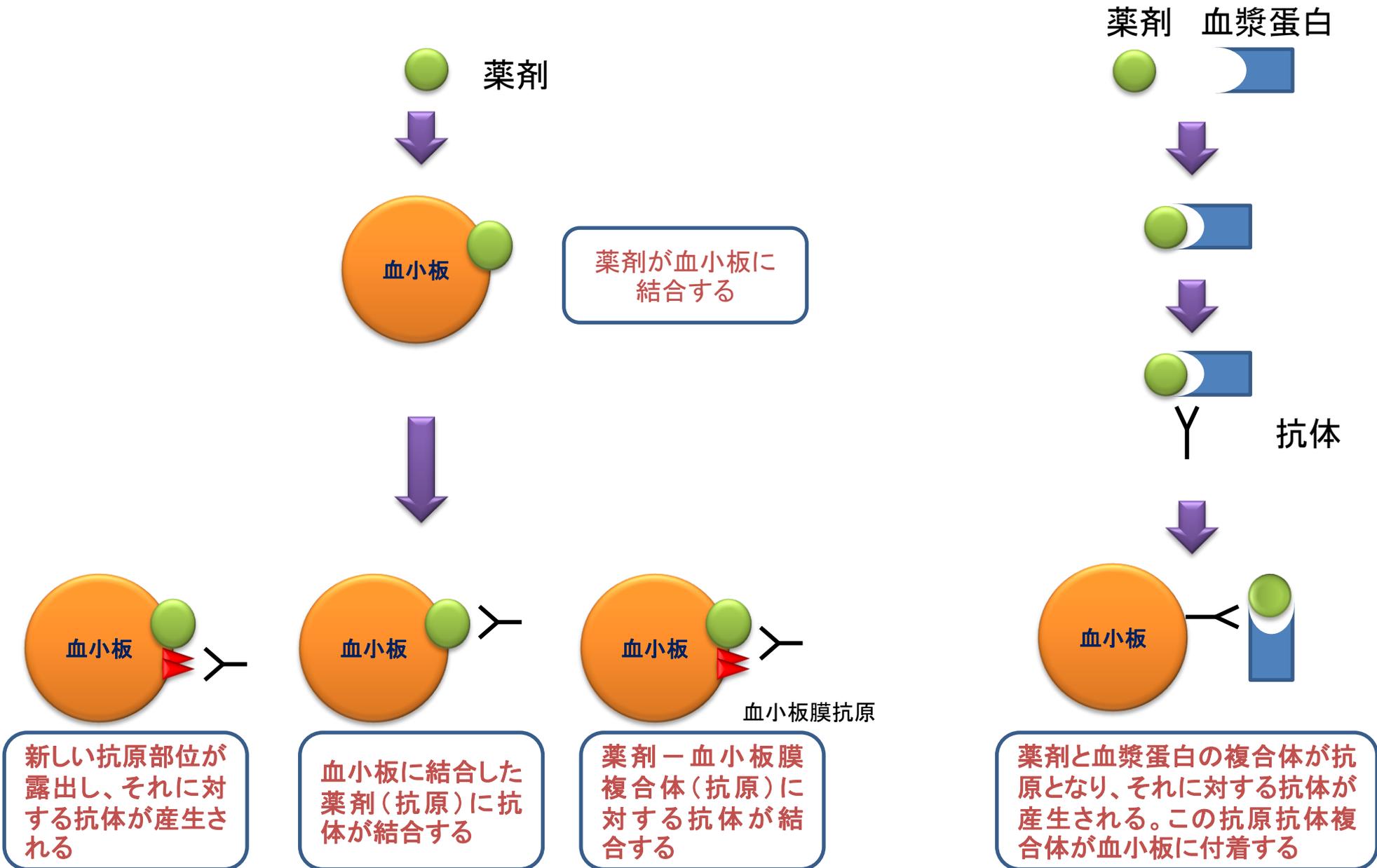
抗癌剤などの投与により骨髄抑制をきたし、徐々に血小板が減少する

②免疫機序による血小板の破壊

免疫機序により血小板減少をもたらす薬剤

1. 抗炎症剤 …… アスピリン、インドメタシン、アセトアミノフェン、ノルアミノピリン
2. 抗菌剤 …… スルホンアミド、リファンピシン、パラアミノサリチル酸
3. Cinchona alkaloid …… キニン、キニジン
4. 向精神神経剤 …… ジフェニルヒダントイン、フタラジノール、アリルイソプロピルアセチルウレア
5. スルホンアミド誘導体 …… フロセミド、クロルサリドン
6. その他 …… 金製剤、ヘパリン、ヘロイン、アムリノン、駆梅毒素剤、クロロキン、
クロルサイアザイド、シメチジン、フロカインアミド、ラニチジン

免疫機序による薬剤依存性の血小板破壊



②血小板破壊亢進や消費



1) 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

抗血小板抗体（抗血小板抗体が産生される機序は現在も不明）が産生されることにより、血小板が破壊されたり、脾臓でトラップされることにより血小板数が低下する病気。

2) 全身性エリテマトーデス

基礎疾患として自己免疫性疾患があり、血小板に対する自己抗体ができ血小板が減少する病気。このような二次性血小板減少症はITP と診断せず、その自己免疫疾患名を診断とする。全身性エリテマトーデスがその代表例である。

3) 薬剤性血小板減少症

キニン、サルファ剤などの薬物を投与すると、その薬物と血中の蛋白の複合体に対して抗体ができ、このような抗原抗体産物が血小板表面に付着して血小板が減少する。

4) ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT)

治療のために投与されたヘパリンにより血小板が活性化され、血小板減少とともに新たな血栓・塞栓性疾患を併発するという病態である。

②血小板の
破壊亢進や消費

血小板
減少

ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

HITは、
非免疫機序で発生する I 型と、
ヘパリン依存性の自己抗体が出現する II 型
に分類される。

I 型は、ヘパリン投与2~3日後に10~30%の血小板減少が起こるが、臨床症状や血栓の合併はまったくない。I 型の発生機序は、ヘパリン自体の物理生物的特性による一過性の血小板減少で、ヘパリンを中止することなく、血小板数は自然に回復するとされている。

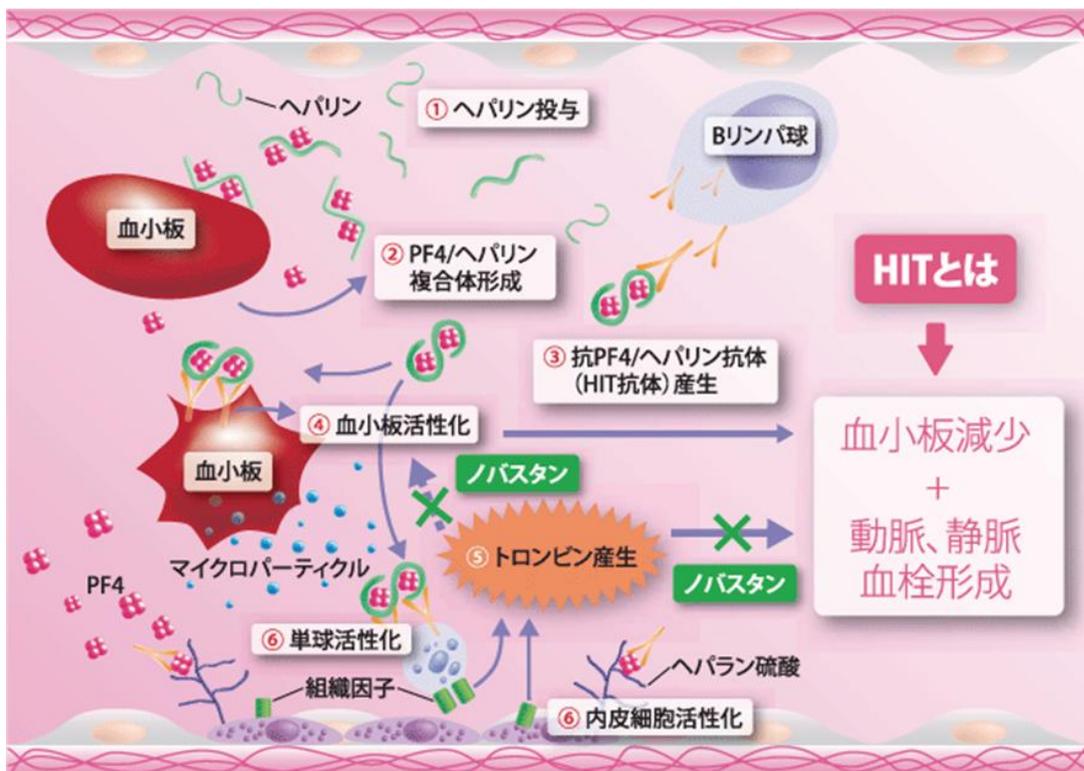
これに対して、免疫機序で発症する II 型のHITの特徴は、ヘパリン投与5~14日後(平均10日位)に発症し、ヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、ついに0.5~5万/ μ Lにまで低下することもある。血小板減少に伴い、出血ではなく動静脈血栓が合併する。

	I 型	II 型
発 症	ヘパリン投与2~3日後	ヘパリン投与5~14日後
機 序	非免疫的機序	ヘパリン依存性抗体の出現 (主に抗PF4・ヘパリン複合体抗体)
血小板数	10~20%の減少	15万/ μ l以下の減少、50%の減少
合併症	無	動静脈血栓(心、脳、下肢、肺)
頻 度	約10%	0.5~5%
経 過	ヘパリン継続可、自然に回復	ヘパリンの中止で速やかに回復
治 療	不要、基礎疾患により II 型に準ずる対応	代替薬による抗凝固療法の継続

HIT II型の発症機序

免疫学的機序により発症するHIT II型には、重要な抗原としてヘパリンと血小板第4因子(PF4)の複合体があり、その複合体に対する抗体(HIT抗体)が産生される。

II型の約90%において、HIT抗体が検出されている。

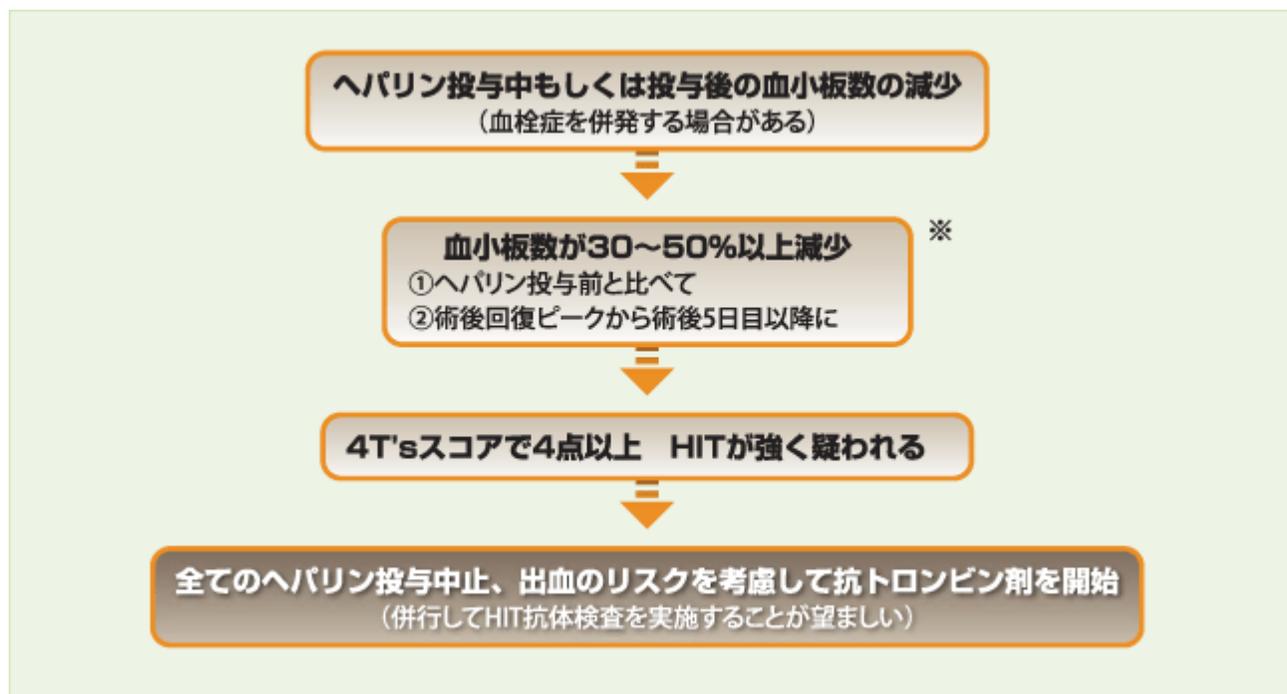


1. ヘパリン投与により (①)、活性化された血小板から放出された血小板第4因子(PF4)とヘパリンが複合体を形成する (②)。
2. PF4が構造変化をおこし、新たな抗原性を呈示することで、抗PF4/ヘパリン抗体が産生される (③)。その一部が血小板等への活性化能を持つ(HIT抗体)。
3. HIT抗体がPF4とヘパリンの複合体と免疫複合体を形成して血小板膜のFcレセプターと結合すると、血小板が活性化され (④)、血液凝固促進活性を持つマイクロパーティクル放出が促され、血中のトロンビンの産生が著しく亢進する (⑤)。
4. また、HIT抗体は、血管内皮細胞や単球の活性化を促す (⑥)。これらの細胞での組織因子の発現が誘導され、トロンビンの過剰産生が生じる (⑤)。

HITの診断と治療

臨床的診断として、ヘパリン投与中もしくは投与後の血小板数が、**30～50%以上低下し、播種性血管内凝固症候群（DIC）、薬剤、重症感染症など、他に血小板減少を来す原因がないこと**で診断される。

HIT治療はヘパリン投与を中止するとともに、**過剰産生されたトロンビン制御のため抗トロンビン剤（アルガトロバン）を投与することが治療の中心となる。**



- ### HITの診断
- ◆ 血小板数の減少
 - ◆ 動静脈血栓症の発症
 - ◆ **回路内の凝固・残血(体外循環)**
 - ◆ 臨床検査：血小板凝集能、HIT抗体

4T'sスコアリングシステムによるHITの臨床診断

4つのカテゴリーにそれぞれ
0、1、2の点数をつけて、
その総和で判断（最大8点）



1. 血小板減少症

(Thrombocytopenia)

2点	血小板数が50%を超えた低下ならびに血小板最低値が2万/ μ L以上。
1点	血小板数の30~50%減少。もしくは最低値が1万~2万/ μ L未満。
0点	血小板数30%未満の減少。もしくは最低値が1万/ μ L未満。

2. 血小板減少の発症時期:

ヘパリン投与開始日を0日とする

Timing of platelet count fall

2点	投与後5~10日の明確な発症。 もしくは過去30日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
1点	投与後5~10日の不明確な発症(たとえば血小板数測定がなされていないための不明確さ)。 10日以降の発症。 もしくは過去31日から100日以内のヘパリン投与歴がある場合の1日以内の発症。
0点	今回のヘパリン投与による4日以内の血小板減少。

3. 血栓症や続発症

(Thrombosis or other sequelae)

2点	確認された新たな血栓症の発症。ヘパリン投与部位の皮膚の壊死。 ヘパリン大量投与時の急性全身反応。
1点	血栓症の進行や再発。ヘパリン投与部位の皮膚の発赤。 血栓症の疑い(まだ証明されていない)。
0点	なし。

4. 他の血小板減少の原因

(Other cause for

thrombocytopenia)

2点	明らかに血小板減少の原因が他に存在しない。
1点	他に疑わしい血小板減少の原因がある。
0点	他に明確な血小板減少の原因がある。

HITの発症のハイリスクグループ

- ◆ HITの発症のハイリスクグループとして種々の病態が知られている。なかでも、冠動脈インターベンションを必要とする冠動脈硬化症の患者、糖尿病腎症、種々の動脈硬化による血管合併症を有する透析患者の導入期に集中して発症する。
- ◆ ヘパリン投与開始後に、ヘパリン依存性の自己抗体の出現によって発症する。
- ◆ ヘパリン依存性抗体の出現は、ヘパリン開始1週間後に約1%、2週間後には2%の患者に検出されている。
- ◆ ヘパリン依存性抗体の出現は、使用したヘパリンの種類や量、投与期間も関係するが、少量のヘパリンによる留置カテーテル洗浄によってHITが発症することもある。

HITの発症リスクの高い疾患

- ◆ インターベンションを要する冠動脈硬化症、糖尿病、悪性腫瘍、膠原病(?)、抗リン脂質抗体症候群
- ◆ 整形外科的手術後、腹部、胸部手術後
- ◆ ヘパリンによるカテーテル持続洗浄、ヘパリンの低容量による予防投与

ヘパリン起因性血小板減少症の診断・処置

- HITはヘパリンの副作用であることを考えれば、治療の原則はヘパリン投与の中止である。
- しかしHIT type Iでは、抗血小板剤を内服しながらヘパリン投与を継続することもある。
- HIT type IIではヘパリン投与の中止が必須である。更に、動静脈血栓症やDICを合併している症例では、代替の抗凝固剤投与や抗血小板剤投与も必要となる。

HIT抗体	ヘパリン惹起血小板凝集	判定	処置
陰性	陰性	HIT type II を否定	ヘパリン継続可
陰性	陽性	HIT type II ?	ヘパリン中止、抗凝固剤変更 (抗体の種類が異なるための現象?)
中～弱陽性	陰性	HIT type II	ヘパリン中止、抗凝固剤変更
強陽性	陽性	HIT type II	ヘパリン中止、抗凝固剤変更

透析とHIT

Q：血液透析患者で導入前に20万/ μ Lあった血小板数が導入1週間後に12万/ μ Lに減少した。HITの可能性は？

A：ヘパリン透析で十分量のヘパリンを使用しているにもかかわらず回路内凝血が見られる、あるいは透析後に血小板数の減少が認められる場合は、HITの可能性が高い。

Q：ヘパリン代替薬として低分子ヘパリンは使用できるか？

A：低分子ヘパリンは交差反応を起こしてHIT症状を悪化させる事があるため使用できない。

Q：HIT発症時のヘパリン代替薬としては何があるか？

A：HITに適応外使用が可能なのはアルガトロバンのみ。

Q：HIT患者で血小板数回復後も直接的抗トロンビン剤（アルガトロバン）を使用した方が良いのか？

A：HIT抗体が陽性期間中は、ヘパリンの投与は禁忌となる。血液透析の場合は、透析中の血液凝固防止が必要となるので、血小板数が回復した後も、抗体が陰性になるまでは、代替の抗凝固薬を使用する。

HITによるダイアライザー内凝血の発生と、抗トロンビン薬：アルガトロバンによる改善

ヘパリン使用



低分子ヘパリン使用



アルガトロバン使用



透析とHIT

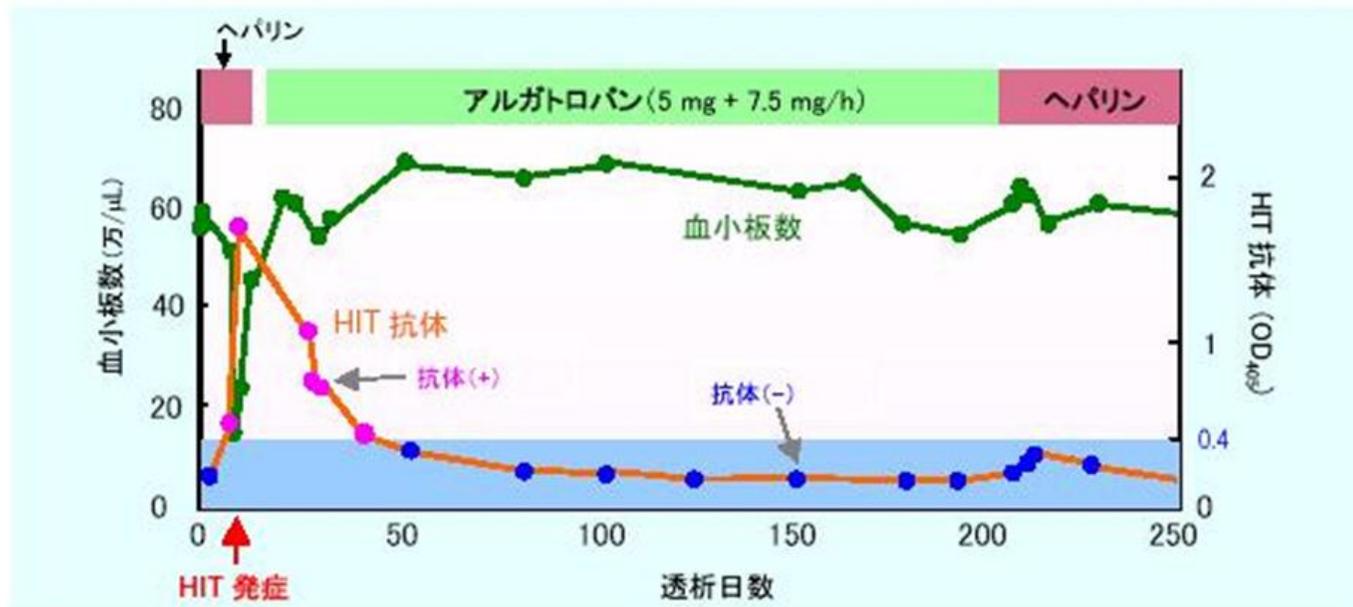
Q：HIT患者で長期間ヘパリンを中止した後、再度ヘパリンを投与することは可能か？

A：抗体陰性後のヘパリン再投与で、HITの再発もなく、ヘパリン透析で維持可能となった症例もある。

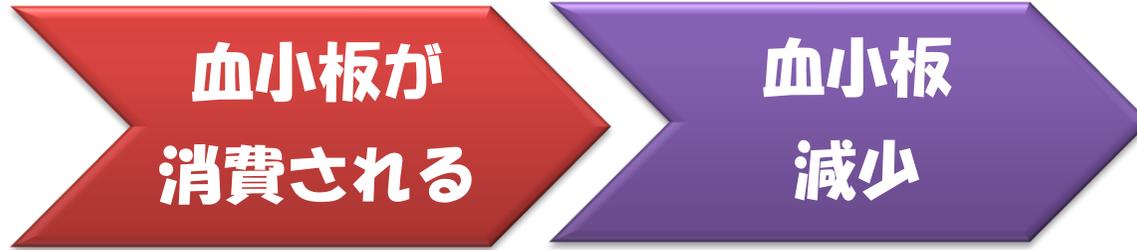
Q：HIT患者に血小板輸注は必要か？

A：HITでは血小板が減少しても出血傾向を示すことは稀で、輸注された血小板までもHIT抗体で活性化されるため一般的には**禁忌**である。

HITの発症とHIT抗体消失後のヘパリン透析の再開



②血小板破壊亢進や消費



1. 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

感染症、悪性疾患等の原因疾患のもと、凝固活性が種々の要因で亢進し、血小板の活性化、消費が起き血小板数が低下するのがDICの病態である。

②血小板の
破壊亢進や消費

血小板
減少

播種性血管内凝固症候群 (DIC)

種々の基礎疾患



血液凝固系が活性化



全身の微小血管内に血栓形成



凝固因子や血小板が消費



出血症状

1. 産科病態
(胎盤早期剥離、羊水塞栓)
2. 重症感染症 (敗血症)
3. 急性前骨髄球性白血病
4. 固形腫瘍

DICの臨床症状

消費性凝固障害および
過剰線溶による出血症状

紫斑、歯肉出血、
消化管出血、血尿、
鼻出血、血痰、性器出血、
頭蓋内出血

微小血栓を含む微小循環障害に
基づく臓器機能障害

急性腎不全 (無尿、乏尿)、呼吸困難、
消化管の粘膜病変、黄疸、意識障害、
精神症状、痙攣、片麻痺、心不全

D I C 診断基準



1. 基礎疾患

2. 臨床症状

出血症状・臓器症状

3. 検査成績

血小板低下

血漿フィブリノゲン低下

血清FDP上昇

プロトロンビン時間延長

4. 補助的検査成績

- ① 可溶性フィブリンモノマー陽性
- ② D-Dダイマー 高値
- ③ トロンビン・アンチトロンビンⅢ
複合体 高値
- ④ フラスミン・ $\alpha 2$ -フラスミン
インヒビター複合体 高値

②血小板破壊亢進や消費



1. 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

感染症、悪性疾患等の原因疾患のもと、凝固活性が種々の要因で亢進し、血小板の活性化、消費が起き血小板数が低下するのがDICの病態である。

2. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

血栓性細小血管障害症 (thrombotic microangiopathy : TMA) の範疇に属する疾患であり、赤血球破壊による溶血性貧血、血小板凝集や血栓形成による血小板減少、神経精神症状、腎機能異常など微小血管循環不全による臓器障害を特徴とする種々の病態を示す概念である。

②血小板の破壊亢進や消費

血小板減少

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

- ①血小板減少症
- ②細小血管障害性溶血性貧血
- ③発熱
- ④動揺性精神神経症状
- ⑤腎機能障害

溶血性尿毒症症候群 (HUS)

- ①血小板減少症
- ②細小血管障害性溶血性貧血
- ③急性腎不全

腸管出血性大腸菌、特にO157による腸炎に続発する例が多い。

両者は臨床的に鑑別が困難な例もしばしばみられることから、血栓性細小血管障害症（TMA）として共通の病態として取り扱われ、TTP/HUSと記載されることも多い。

TMAの検査所見

●貧血、血小板減少

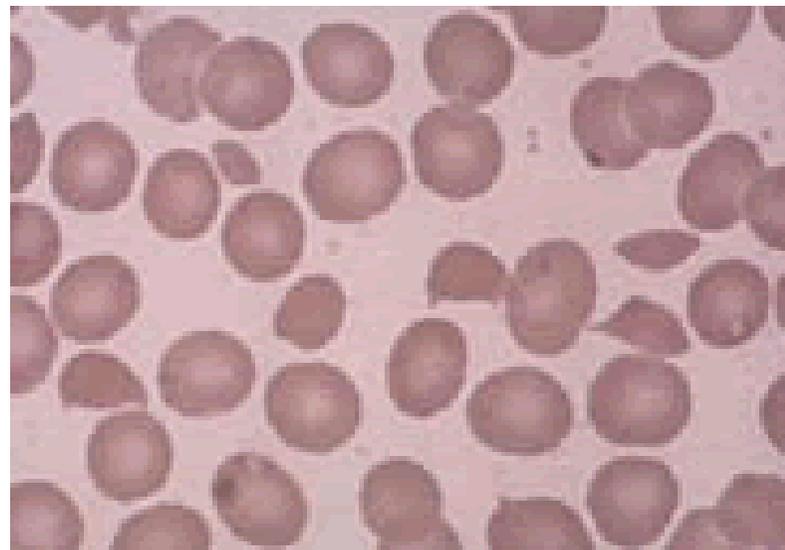
●末梢血液像……破碎赤血球

●溶血……末梢血の網赤血球増加、赤芽球出現

LDH、間接ビリルビン上昇

●BUN/Crea 上昇

●凝固線溶系……トロンボモジュリン (TM)、PAI-1



TTPの治療



- ✓ **新鮮凍結血漿の輸注とともに速やかに血漿交換を行い、ステロイドを投与する。**
- ✓ **この際、血小板輸血は血栓を誘発する危険性があるので、極力避けるべきである。**



一次止血

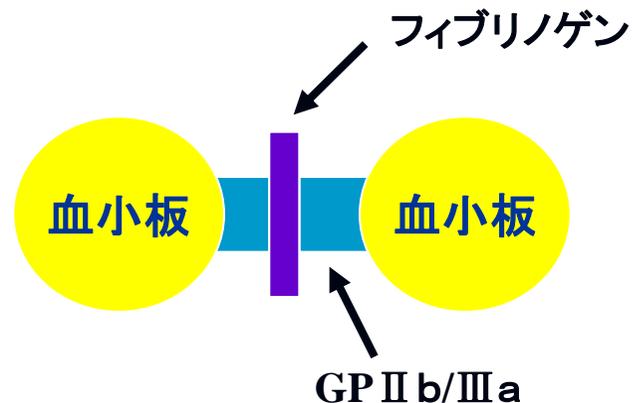
粘着



放出



凝集



凝集誘起物質

●ADP、エピネフリン、コラーゲン凝集

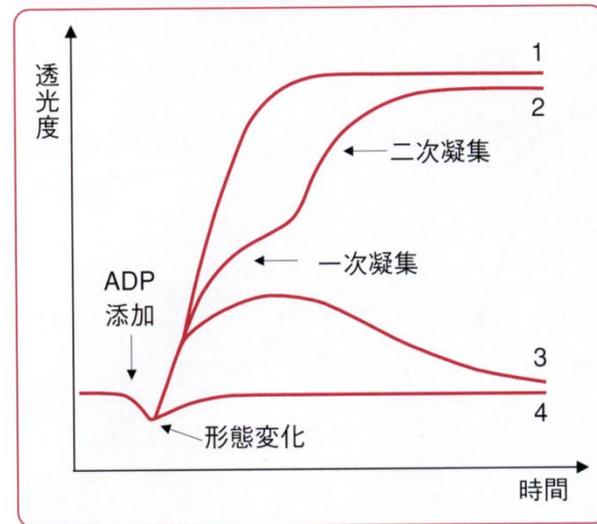
- ・ADP、エピネフリン、コラーゲン凝集では、**GP II b/III a**とフィブリンを介した凝集がおこる
- ・ADP、エピネフリン凝集では、一次凝集と二次凝集の両方がおこるが、コラーゲン凝集では二次凝集しかおこらない

●リストセチン凝集

- ・**GP I b/IX**とvWFを介した凝集がおこるので、凝集能よりも粘着能を反映する

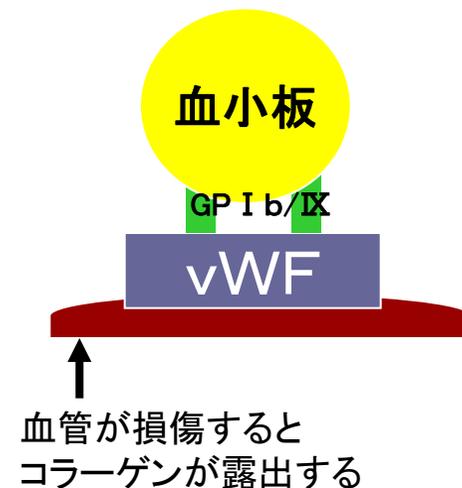
図1 ADPによる血小板凝集曲線

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



一次止血の流れ

	機序
粘着	・血小板が von Willebrand因子(vWF) を介して血管壁のコラーゲンと結合する。血小板の膜上糖蛋白のGP I b/IX複合体がvWFに結合する。
放出	<ul style="list-style-type: none"> ・粘着により活性化した血小板は、ADPやTXA2などの顆粒内の物質を細胞外へ放出する ・ADPはさらに血小板を活性化する ・TXA2は血小板凝集作用と血管収縮作用をもち、止血へと働きかける
凝集	・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。これを 一次止血 とよぶ。

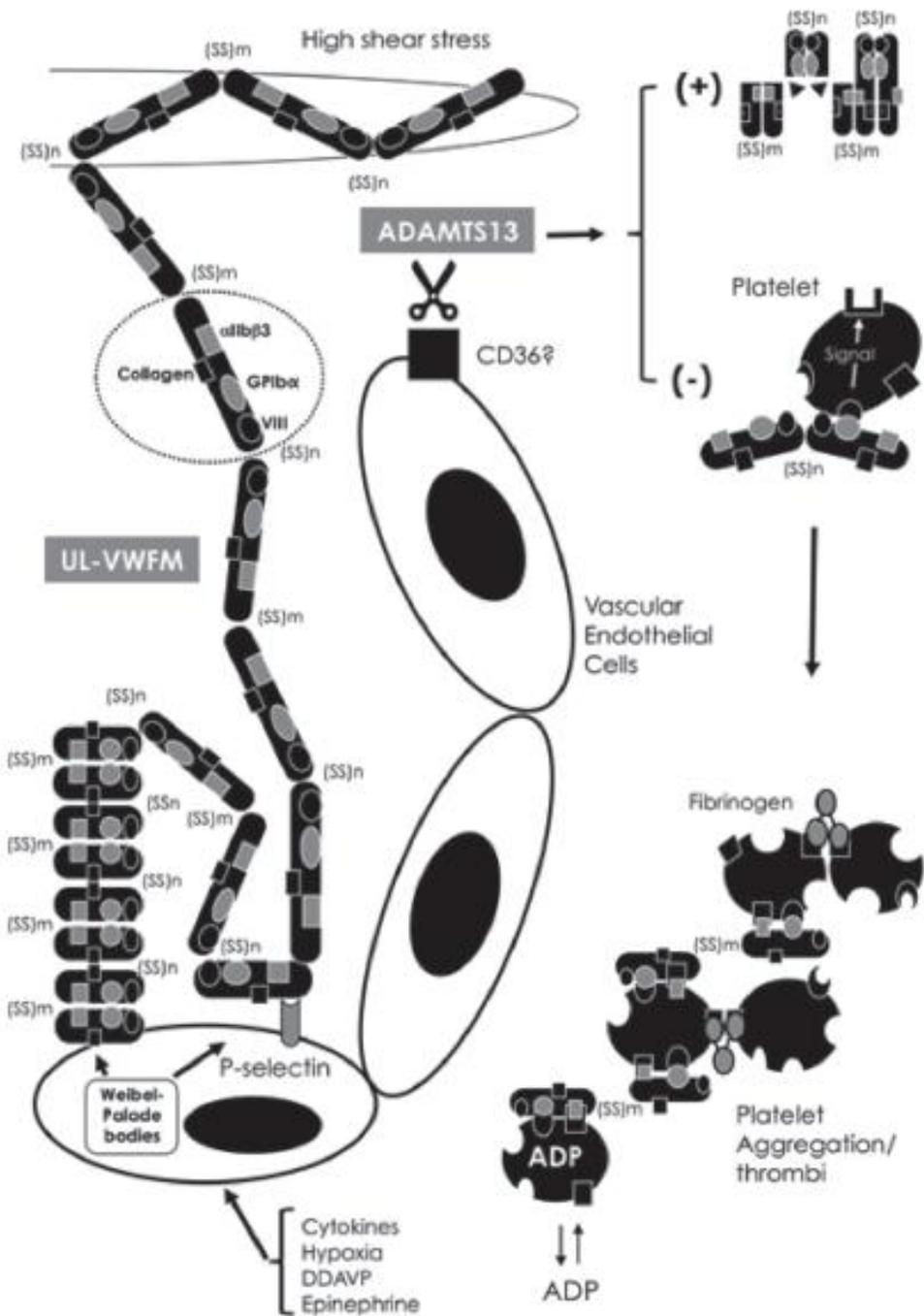


TXA2: トロンボキサンA2

vWFの作用

	検査所見
血小板粘着能への関与	<ul style="list-style-type: none"> ・出血時間延長(血小板数正常) ・血小板粘着能低下 ・リストセチン凝集低下
第VIII因子の輸送体としての役割	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT延長 (第VIII因子活性低下による)

血小板凝集能検査で、凝集誘起物質としてリストセチンを用いる場合、リストセチン凝集では、GP I b/IX と vWF を介した凝集が起こるので凝集能よりも粘着能を反映する



ADAMTS13活性欠損下における 血小板血栓形成機構

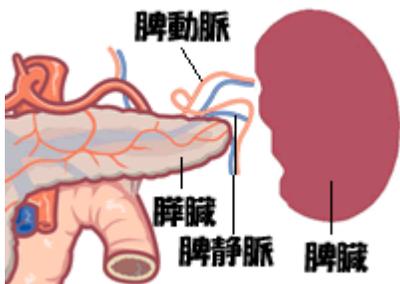
- ✓血管内皮細胞から放出されるVWFは、超高分子VWFマルチマー（UL-VWFM）とよばれ、通常サイズのVWFより容易に血小板凝集、血栓を引き起こす。
- ✓健常人においてはADAMTS13の存在によって切断され、循環血液中から速やかに消失する。
- ✓しかし、TTP患者ではこの酵素の活性が低下しているためUL-VWFMが循環血液中に存在し、細小血管などで血小板血栓が形成され、その結果、消耗性の血小板減少と種々の臓器障害を引き起こす。

③血小板の分布異常

- 門脈圧亢進症（肝硬変）などによる高度の**脾腫**がある患者では、血小板が捕捉され分布異常による血小板減少症が起こることがある。
- その機序には、「脾臓内貯溜」、血小板産生能の低下そして免疫が関与する血小板破壊（特にITP症例）など複数の要因が関わっている。

血小板
減少

③血小板の
分布異常



脾臓の機能

- ①古くなった赤血球を壊す
- ②血小板の貯蔵

脾臓は全血小板の約1/3を貯蔵しており、必要に応じて血液中に放出する働きがある。

- ③赤血球を作る（胎生期など）

おなかにいる赤ちゃんの時期（胎生期）は、赤血球は脾臓や肝臓で作られており、生まれてからは骨髄で作られるようになる。また、骨髄の病気などによって骨髄で赤血球が作られなくなると、脾臓が代わりに赤血球を作ることがある。

- ④抗体を作る

血小板
減少

④血小板の
喪失または希釈

④血小板の喪失または希釈

大量出血による血小板喪失や、
輸血による血小板希釈等が
知られている。

希釈性血小板減少症

大量輸血を行うと、希釈性血小板減少症と可溶性凝固因子欠乏が起こる。その機序は、単なる喪失と、消費されるのに対して適切に補充されないことの二つである。

希釈性血小板減少症を発生させる輸血量については、はっきりしたことは言えない。が、一日で循環血液量分の輸血を行うか、3-4時間で循環血液量の半分の輸血を行えば、希釈性凝固障害が起こる可能性が高い。

本資料を作成するにあたって各種資料を参照・利用させていただいております。
引用名を十分記載できていないところがあることをご了承ください。