

## 血栓・止血の最近の話題 —診断と治療を中心として—

## 血小板減少症と増加症 —診断と治療—

東京女子医科大学 血液内科学

ミソ 溝    グチ 口    ヒデ 秀    アキ 昭

(受付 平成7年1月24日)

**Thrombocytosis and Thrombocytopenia: Diagnosis and Treatment****Hideaki MIZOGUCHI**

Department of Hematology, Tokyo Women's Medical College

Very recently cDNA of thrombopoietin was cloned and it is clarified that thrombopoiesis is mainly regulated by thrombopoietin. In this review, the regulating mechanism of thrombopoiesis in relation to thrombopoietin is first described.

Thrombocytosis is classified into 2 groups: myeloproliferative disorder (MPD)-related thrombocytosis, and reactive thrombocytosis caused by infection, inflammation or tumors. In thrombocytosis cases which occur with MPDs the mechanism of thrombocytosis is not known, but the expansion of megakaryocyte progenitors and their abnormal response to simulators are suspected. It was reported that serum interleukin 6 which is known to stimulate thrombopoiesis, increased in cases of reactive thrombocytosis.

It is important to determine if thrombocytosis is caused by MPDs because MPD-related thrombocytosis must occasionally be treated with anti-platelet agents to prevent thrombosis. To make this determination it is necessary to analyze chromosomes, neutrophil alkaline phosphatase score and serum vitamin B<sub>12</sub>.

There are several groups of causes of thrombocytopenia, some of which are decreased platelet production, increased platelet destruction and platelet sequestration in the spleen. To determine the causes of thrombocytopenia, it is necessary to first study the liver functions and splenomegaly to exclude the possibility of platelet sequestration in the spleen. Moreover, it is necessary to perform the tests for DIC, collagen diseases and TTP as well as to inquire the history of drug ingestion. ITP can be diagnosed after excluding all of these possibilities.

The use of steroid hormone is the first choice for treating ITP since 30% of the patients respond and enter remission. Splenectomy should be considered if the steroid hormone is not effective for 70% of the patients respond and enter remission. In some cases, high dose  $\gamma$ -globulin and immunosuppressive agents are also effective.

## はじめに

昨年の夏、血小板産生を特異的に調節するトロンボポエチン (thrombopoietin; TPO) と考えられる c-Mpl リガンドが発見された<sup>1)~6)</sup>。それを含め、血小板産生の調節機序、血小板減少症と増加

症の起こる機序、診断および治療について述べることにする。

## 1. 血小板産生の調節

## 1) 血小板の産生過程

血小板は他の血球と同様に骨髄の多能性幹細胞

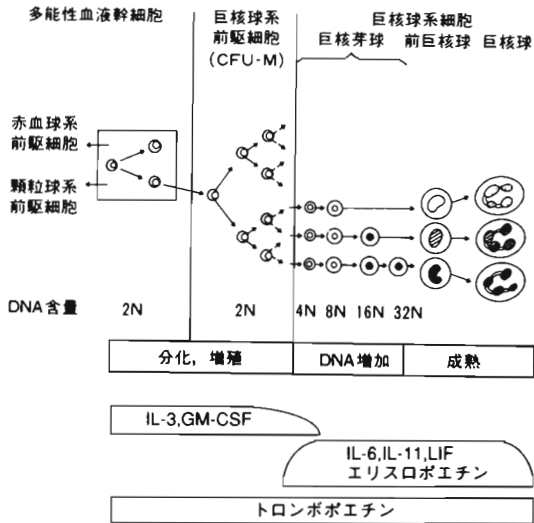


図1 巨核球産生の調節機序の模式図

に由来し(図1), まず巨核球系前駆細胞に分化し, それから巨核芽球, 前巨核球, 巨核球へと成熟する. その巨核球の細胞質がちぎれて血小板になる. この巨核球系細胞は8~32Nの倍数体であり, 時には128Nになる.

巨核球系前駆細胞から巨核芽球までの分化にはインターロイキン(IL)-3とGM-CSFが必要で, その後の成熟にはエリスロポエチン, IL-3, IL-6, IL-11や leukemia inhibitory factor (LIF) が必要である. このうち *in vivo* で血小板増加作用のあるのはIL-3, IL-6, IL-11とLIFである. ただし, これらのサイトカインは血小板産生を特異的に刺激するわけではなく, また血小板減少時に増加もしないので, 生理的な血小板産生調節因子とはいえない.

## 2) TPOの発見の経緯

1986年, マウスのレトロウイルスである myeloproliferative leukemia virus (MPLV) が発見され, このウイルスの塩基配列に新たなオンコジン, v-mpl が発見された<sup>7)</sup>. この v-mpl は造血因子のレセプタースーパーファミリーと相同性を有し, マウスにおいて c-mpl が発現している臓器は骨髄, 脾臓, 胎児肝などの造血組織に限られていた<sup>8)</sup>. このことから c-mpl のコードする c-Mpl は新しい造血因子レセプターで, これに結合する未

知のリガンド(c-Mpl リガンド)が存在すると考えられた.

まもなくヒト mpl<sup>9)</sup>とマウス mpl がクローニングされ<sup>9)</sup>, c-Mpl は<sup>10)</sup>造血幹細胞, 巨核球, 血小板に強く発現していることが明らかになった. さらに mpl のアンチセンスを幹細胞に添加し培養すると, 巨核球産生だけが選択的に抑制されることなどから c-Mpl は巨核球系細胞に特異的に発現し, かつ巨核球産生に重要であるということが明らかになった<sup>10)</sup>.

今年になって, 放射線照射し汎血球減少症となったブタ, イヌあるいはラットの血漿中から TPO が純化された<sup>11)6)</sup>. 多くの報告は c-Mpl のアフィニティカラムを用いて c-Mpl リガンドを純化し, それが TPO としての作用があることを証明したものである. ヒトの TPO は332個のアミノ酸からなり, 推測される分子量は35,000で, N 末側のアミノ酸配列はエリスロポエチンとの間に相同性が認められた(図2). この遺伝子の発現は, 肝に多く, 次いで腎であった. なお, この遺伝子の局在は3q26(3番目の染色体の長腕)である.

## 3) TPOの作用

TPO をマウスに投与すると血小板数だけが4倍に増加する<sup>9)</sup>. 投与後の骨髄, 脾臓中には巨核球系前駆細胞だけが著増する. また, TPO は巨核球系前駆細胞に作用し巨核芽球への分化を誘導し, また巨核球の ploidy を増加させ, 成熟させる.

このように TPO は血小板産生を特異的に刺激するだけでなく, 血小板減少マウスの血漿中に増加する<sup>4)</sup>(図3). このことは, TPO が血小板産生の生理的調節因子であることを示している.

## 4) 臨床応用の可能性

TPO の血小板増加作用が他のサイトカインに比し約4倍も強いことは血小板減少症の治療に用

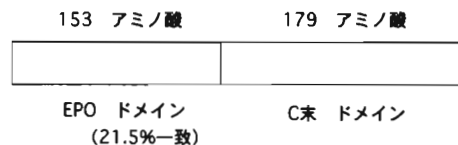


図2 ヒト c-Mpl リガンド (トロンボポエチン) の構造

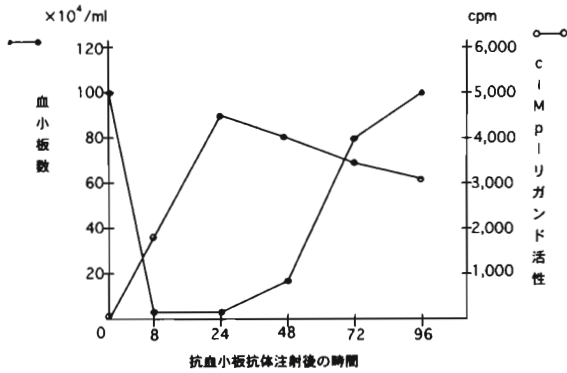


図3 血小板減少時の血清中c-Mplリガンド(トロンボポエチン)の活性<sup>4)</sup>

いられる可能性が大きい。また、レセプターが血小板系に特異的に発現し、血小板だけを特異的に増加させることなども副作用の点から使いやすい薬剤になると思われる。

さらに、巨核芽球性白血病では分化誘導にも用いられる可能性があり、興味を持たれる。

## 2. 血小板増加症

### 1) 血小板増加症とは

末梢血中の血小板数の正常値は15万~35万/ $\mu\text{l}$ であるから、血小板増加症とは血小板数が35万/ $\mu\text{l}$ 以上になった状態である。

### 2) 発生機序

血小板増加の原因は骨髄での血小板の産生亢進である。その原因としては骨髄増殖性疾患(慢性骨髄性白血病、本態性血小板血症、真性赤血球増加症など)と感染、炎症、腫瘍などに伴う増加症である(表1)。なお、よく見るのは消化管出血などの出血がある場合である。

骨髄増殖性疾患に伴う血小板増加症の起こる機序は明らかでない。しかし、本症では多能性幹細胞の腫瘍性増殖であり、多能性幹細胞から分化した巨核球系前駆細胞が増加しているが、TPOなどのサイトカンに対する感受性が高い可能性もある。

反応性の血小板増加症にはIL-6が関与していると報告がある(図4)<sup>11)</sup>。特に、Castlemanリンパ腫や心の粘液腫における血小板増加はIL-6によるものである。

表1 血小板増加症の分類

1. 骨髄増殖性疾患
  - 慢性骨髄性白血病
  - 本態性血小板血症
  - 真性赤血球増加症
  - 骨髄線維症
2. 反応性血小板増加
  - ① 感染、炎症
  - ② 腫瘍
    - 悪性リンパ腫
  - ③ その他
    - 外科手術、外傷、粘液腫、Castleman病
3. 脾摘後

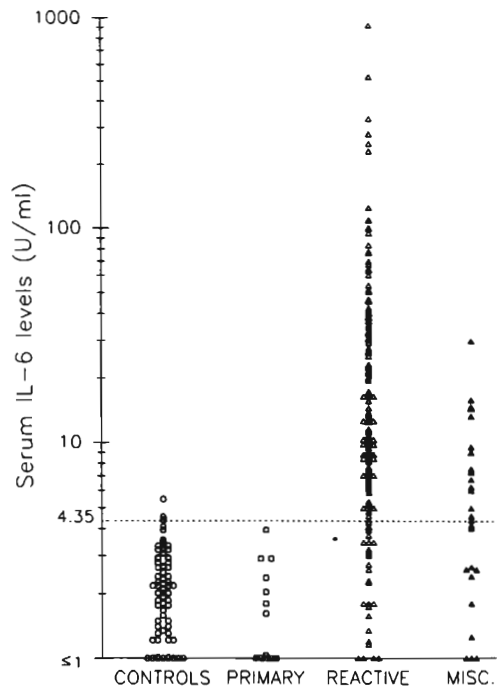


図4 血小板増加症患者の血清IL-6濃度<sup>11)</sup>

大出血の際にはエリスロポエチンの産生が亢進するが、そのエリスロポエチンが血小板産生を促進している可能性もある。その理由はTPOとエリスロポエチンは構造が似ていること、in vitroでは巨核球の成熟を促すことなどである。

### 3) 診断

治療の対象になる骨髄増殖性疾患の診断が大切である。つまり、慢性骨髄性白血病、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、骨髄線維症などであ

表2 本態性血小板血症の診断基準

1. 血小板数60万/ $\mu$ l 以上
2. ヘモグロビン濃度13g/dl 以下 または循環赤血球量正常 (男性 <36ml/kg, 女性 <32ml/kg)
3. 骨髄に可染鉄を認めるか, 鉄剤に反応しない
4. フィラデルフィア染色体を認めない
5. 骨髓線維症 a. 認めない b. 1/3以下で脾腫も白赤芽球症のいずれも認めない
6. 反応性血小板増加症を否定する

る。特に、慢性骨髓性白血病を除外する必要がある。慢性骨髓性白血病では、①フィラデルフィア染色体、②好中球アルカリホスファターゼ指数の低下、③ビタミンB<sub>12</sub>高値、などであるのでこれらの検査を行う。

赤血球増加症も認めたら、真性赤血球増加症も考え、①循環赤血球量の増加、②汎血球増加症、③血中エリスロポエチン低値、④動脈血酸素飽和度正常、⑤血清ビタミンB<sub>12</sub>高値、などの存在を除外する必要がある。

骨髓線維症は、①骨髓液採取不能 (dry tap)、②脾腫、③白赤芽球症、④涙滴状赤血球を認める。

本態性血小板血症は表2に示すような診断基準で診断される。

#### 4) 治療

治療の対象になるのは、骨髓増殖性疾患に伴う血小板増加症である。①血栓症の既往のある場合、②血小板数が100万/ $\mu$ l 以上で、血小板機能が亢進している場合で、かつ年齢が40歳以上の場合にはヒドロキシカルバミド500mg/日、あるいはブルスファン2mg/日で血小板数を100万/ $\mu$ l 未満にする。それでも血小板機能が亢進している場合はチクロピジン2~3錠、あるいは小児用バッファリン1錠、または両方を投与する。

血小板数が多いからといって、抗血小板薬を投与しない。出血する危険があるからである。ヒドロキシカルバミドやブルスファンの投与は若年者ではできるだけ避け、投与する場合はインフォームドコンセントを十分とる必要がある。

### 3. 血小板減少症

#### 1) 血小板減少症とは

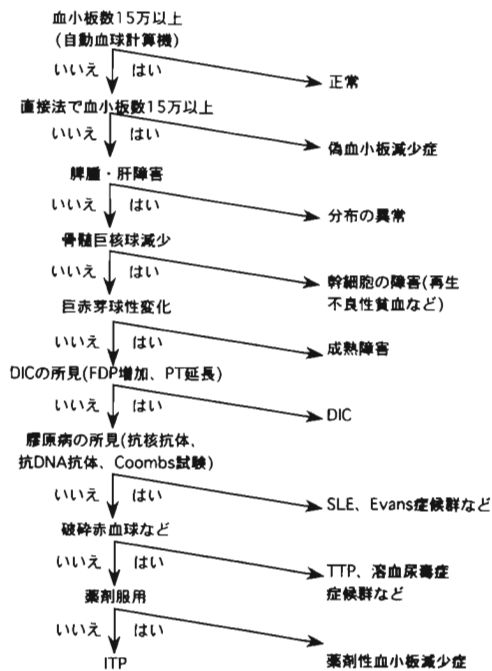


図5 血小板減少症の診断手順

末梢血液の血小板数が15万/ $\mu$ l 未満の状態である。

#### 2) 診断 (図5)

血小板減少症を主訴に来院したら、まず偽性血小板減少症を考え検査を行う。偽性血小板減少症とは、抗凝固剤として採血時に加えたEDTA・2Kなどで血小板凝集が起り、自動血球計算器で測定すると、誤って低値になることである。したがって、そのようなことを除外する目的で耳朶血を採取し、直接顕微鏡で算定する。

真の血小板減少の原因は、①産生の低下、②破壊の亢進、③脾の貯留である(表3)。肝障害があったり、脾腫があれば脾に血小板が貯留していることが血小板減少の原因と考える。この場合は必要に応じて血小板が出てくるので深刻な出血傾向は起らない。ただし、これから明らかにされることであるが、TPOが主に肝で造られるとすると肝障害時にその産生が低下し、それが原因で血小板減少が起こる可能性がある。

産生の低下の診断には骨髓穿刺が必要である。破壊の亢進は色々な原因で起こるので、その検

表3 血小板減少症の分類

1. 産生の低下
1) 血液幹細胞の異常
再生不良性貧血, 無巨核球性血小板減少症, 急性白血病, 腫瘍の骨髄浸潤, 骨髄異形成症候群 (MDS), 薬剤 (クロロチアジド, エストロゲン, エタノール, 抗腫瘍剤)
2) 成熟障害
葉酸, ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏, 発作性夜間血色素尿症, MDS
2. 破壊の亢進
1) 免疫性: ITP, 膠原病 (SLE など), 薬剤
2) 血栓形成あるいは細血管異常性
TTP, 溶血尿毒症症候群, DIC, 心臓弁置換, Kasabach-Meritt 症候群
3. 分布の異常
脾腫を伴う疾患 (Banti 症候群)

査あるいは病歴の聴取が必要である。つまり, DIC の検査 (PT, APTT, フィブリノゲン, FDP), 膠原病の検査 (抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 補体など), 血栓性血小板減少性紫斑病の検査 (断片化赤血球など), 薬剤服用の既往を聞くことなどであり, それらに異常がなく血小板関連 IgG (PaIgG) が高値であれば, 特発性血小板減少性紫斑病を考慮する。

### 3) 治療

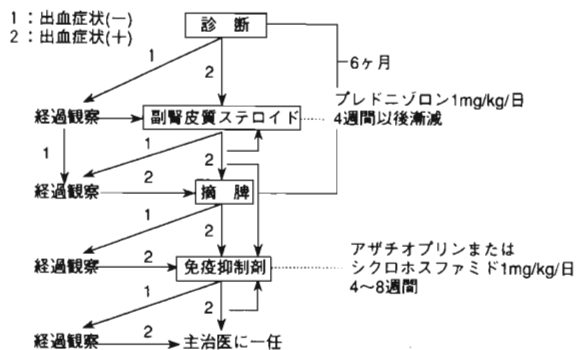
治療法としては原因療法と血小板輸注がある。将来は TPO による治療が行われるのは間違いないであろう。

#### (1) 血小板輸注

一般に血小板数が  $5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上あれば出血傾向はない。  $3 \text{ 万} \sim 5 \text{ 万}/\mu\text{l}$  では小出血は時にあるが, 大出血は起こらない。  $1 \text{ 万} \sim 3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  では小出血は常時あり, 大出血が時に起こる。  $1 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下では常時大出血が起こる危険がある。

このような理由で血小板数を  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  に維持するように血小板輸注を行っていた。しかし, 米国の報告で血小板数を  $2 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上に維持すればよいとされ, それ以来そのような方針で輸注が行われている。

血小板輸注は急性白血病においてよく行われる。その理由は, 血小板減少以外に凝固の異常, 血管の異常が加わり, 他の血小板減少より出血傾向が著しいからである。また, 寛解導入期という

図6 ITPの治療方針<sup>12)</sup>

比較的短い期間だけに投与されるからである。

再生不良性貧血では血小板数が少なくても臨床的に出血傾向が著しくなければ輸注は行わない。なぜなら, 投与が長期にわたることが多く, 抗 HLA 抗体などができ, 大出血の時不応になる危険があるからである。

ITP では大出血がない限り輸注は行わない。

#### (2) 原因の治療

ITP の治療方針について述べる。

##### ① プレドニゾン

図6に示すようにまずプレドニゾンを毎日  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  を経口で2週間投与し, 改善が見られても見られなくても漸減する。プレドニゾンを中止しても寛解が持続する例は約  $10 \sim 15\%$  である。ただし, 厚生省の研究班では4週投与している<sup>12)</sup>。

プレドニゾン  $10 \text{ mg}$  以下の経口投与で, 血小板数が  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以上で, かつ出血傾向が著しくない場合はそれを継続する。

##### ② 脾摘

プレドニゾンを漸減し, 毎日  $10 \text{ mg}$  の経口投与にも関わらず血小板数が  $3 \text{ 万}/\mu\text{l}$  以下に減少し, 出血傾向が著しい例は脾摘を考慮する。脾摘による寛解率は約  $70\%$  で,  $90\%$  の例でプレドニゾンの減量など何らかの改善効果が得られる。

##### ③ 免疫抑制療法

脾摘をしても改善が見られない場合は, アザチオプリンを  $50 \sim 100 \text{ mg}$  を経口投与する。

##### ④ $\gamma$ グロブリン大量療法

$1 \text{ 日} 400 \text{ mg}/\text{kg}$  の  $\gamma$  グロブリンを5日間投与

する。それによって小児で90%，成人で80%の例で血小板数が増加する。しかし、中止しても増加したままの例は約30%である。したがって、適応はプレドニゾンなどの治療に抵抗性で、かつ手術や出産などのために止血管理が必要な場合である。

#### 文 献

- 1) **Sauvage FJ, Hass PE, Spencer SD et al**: Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature* 369: 533-539, 1994
- 2) **Lok S, Kaushansky K, Holly RD et al**: Cloning and expression of murine thrombopoietin cDNA and stimulation of platelet production in vivo. *Nature* 369: 565-568, 1994
- 3) **Kaushansky K, Lok S, Holly RD et al**: Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* 369: 568-571, 1994
- 4) **Wendling F, Maraskovsky E, Debili N et al**: c-Mpl ligand is a humoral regulator of megakaryocytopoiesis. *Nature* 369: 571-574, 1994
- 5) **Bartley TD, Bogenberger J, Hunt P**: Identification and cloning of a megakaryocyte growth and development factor that is a ligand for the cytokine receptor Mpl. *Cell* 77: 1117-1124, 1994
- 6) **Miyazaki H, Kato T, Ogami K et al**: Isolation and cloning of a novel human thrombopoietic factor. *Exp Hematol* 22: 838, 1994
- 7) **Souyri M, Vigon I, Penciolelli JF et al**: A putative truncated cytokine receptor gene transduced by the myeloproliferative leukemia virus immortalizes hematopoietic progenitors. *Cell* 63: 1137-1147, 1990
- 8) **Vigon I, Mornon JP, Cocault L et al**: Molecular cloning and characterization of MPL, the human homolog of the v-mpl oncogene: Identification of a member of hematopoietic growth factor receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 5640-5644, 1992
- 9) **Vigon I, Florindo C, Fichelson S et al**: Characterization of the murine MPL proto-oncogene, a member of the hematopoietic cytokine receptor family: Molecular cloning, chromosomal location and evidence for a function in cell growth. *Oncogene* 8: 2607-2615, 1993
- 10) **Mathia N, Louache F, Vainchenker W et al**: Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. *Blood* 82: 1395-1401, 1993
- 11) **Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA et al**: Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 79: 286-290, 1991
- 12) **野村武夫**: 特発性血小板減少性紫斑病分科会報告。厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和58年度研究業績報告書: 26-31, 1984