

表1 主な出血性 / 血栓性疾患の好発年齢

1) 出血性疾患

新生児期	乳児期～学童期	思春期
新生児メレナ	ITP	ITP
母体 ITP からの出生児	遺伝性血小板減少症	白血病
新生児同種免疫性血小板減少症	血小板機能異常症	再生不良性貧血
遺伝性血小板減少症	白血病	血友病軽症型
DIC	再生不良性貧血	Von Willebrand 病
Kasabach-Merritt 症候群	Henoch-Schönlein 紫斑病	DIC
無フィブリノゲン血症	血友病	
第 XIII 因子欠損症	Von Willebrand 病	
$\alpha 2$ プラスミンインヒビター欠損症	特発性 / 続発性ビタミン K 欠乏症	
	DIC	
	被虐待児症候群	

2) 血栓性疾患

新生児期	乳児期～学童期	思春期
仮死	悪性腫瘍	悪性腫瘍
重症感染症	重症感染症	重症感染症
脱水	中心静脈カテーテル留置	中心静脈カテーテル留置
中心静脈カテーテル留置	心臓カテーテル検査	大手術
DIC	先天性心奇形	ネフローゼ症候群
電撃性紫斑病	大手術	高リポプロテイン-a 血症
(プロテイン C 異常症, プロテイン S 異常症のホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体)	ネフローゼ症候群	DIC
Upshaw-Schulman 症候群	川崎病	HUS/TTP
	高リポプロテイン-a 血症	抗リン脂質抗体症候群
	DIC	ヘパリン起因性血小板減少症
	HUS/TTP	エストロゲン含有経口避妊薬喫煙
	抗リン脂質抗体症候群	
	ヘパリン起因性血小板減少症	
	L-アスパラギナーゼ使用	
	アンチトロンビン異常症	
	ヘパリンコファクター II 異常症	
	プロテイン C 異常症	
	プロテイン S 異常症	
	活性化プロテイン C 抵抗性	
	トロンボモジュリン異常症	
	プラスミノゲン異常症	
	異常フィブリノゲン血症の一部	
	ホモシスチン尿症	

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura, DIC : disseminated intravascular syndrome, HUS : hemolytic uremic syndrome, TTP : thrombotic thrombocytopenic purpura

稠症候群などがある。免疫性の破壊による機序としては、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP), 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) の母体からの抗体の移行や新生児同種免疫性血小板減少症 (neonatal alloimmune

thrombocytopenia, NATP) などである。NATP は血小板同種抗原 (human platelet antigens, HPA) に対する母児不適合妊娠である。血小板減少の機序は、母親に欠き児に表現されている父親由来の HPA に対して産生された IgG 抗体が胎盤を通過して胎児の血小板に結合し、胎児

の網内系で破壊される。診断のポイントは、母体血中に抗 HPA 抗体の存在を証明することである。症状は、HPA-1a では紫斑、血腫、消化管出血、頭蓋内出血などであり、子宮内での頭蓋内出血もみられるなど重篤であるが、HPA-4b ではやや軽症である。血小板数は通常生後 1~2 週で正常化する。産生低下に基づくものは稀ではあるが、先天性無巨核球性血小板減少症 (congenital amegalarocytic thrombocytopenia, CAMT)、橈骨欠損を伴う血小板減少症候群 (thrombocytopenia with absent radii syndrome, TAR) ファンコニー貧血、May-Hegglin 異常症、Bernard-Soulier 症候群 (BSS)、Wiskott-Aldrich 症候群、X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia, XLT)、Gray platelet 症候群 などである。CAMT は、常染色体劣性遺伝で血小板の大きさは正常である。血小板減少の程度は通常重篤である。トロンボポエチン (thrombopoietin, TPO) のレセプターである c-mpl が欠損あるいは低下している疾患である。TAR は、常染色体劣性遺伝で血小板の大きさは正常である。血小板減少の程度は重篤である。その後自然寛解することもあり、また間歇的な血小板減少がみられることもある。両腕橈骨欠損やファロー四徴症などの心奇形がみられ、牛乳アレルギーもよくみられる。TPO の産生およびそのレセプターは正常であるが TPO に対するシグナル伝達が欠如する。May-Hegglin 異常症は、巨大血小板と好中球、好酸球、単球に Döhle 小体に似た特徴的な封入体が観察される常染色体優性遺伝の疾患である。血小板機能に異常はなく出血傾向は通常認められない。同様に巨大血小板と封入体を示す Sebastian 症候群、Fechtner 症候群、Epstein 症候群および本疾患は、MYH9 変異に基づく同一の疾患であると考えられている。Wiskott-Aldrich 症候群は、小血小板、血小板減少症、反復する感染症と湿疹が特徴である X 連鎖劣性遺伝の疾患である。全例ではないが Wiskott-Aldrich 症候群蛋白 (WASP) の変異がみられる。

XLT も WASP の異常であり、Wiskott-Aldrich 症候群の亜型と考えられ、免疫不全を伴わず血小板減少のみを呈するものである。

血小板機能異常をきたす疾患は、①血小板膜糖蛋白異常症、②細胞膜細胞骨格相互作用異常症、③血小板顆粒異常症、④血小板凝固活性異常症、⑤シグナル伝達および放出異常症に分類される。①は Glanzmann 血小板無力症、Bernard-Soulier 症候群 (BSS) が代表的な疾患である。前者は常染色体劣性遺伝形式をとり、先天性血小板機能異常症のうちで最も頻度が高く、GPIIb/IIIa 複合体異常のため血小板凝集障害をきたす。後者は GPIb/IX/V 複合体異常症で、血小板と VWF との選択的相互作用が障害され粘着障害を来す稀な疾患である。また BSS は、血小板減少症および巨大血小板を特徴とし、常染色体劣性遺伝形式をとる疾患である。②は WASP の遺伝子異常の疾患である Wiskott-Aldrich 症候群である。WASP は膜から細胞骨格へのシグナル伝達やアクチン細胞骨格の機能に重要な役割をはたす。Wiskott-Aldrich 症候群は細胞膜細胞骨格相互作用の機能異常を示すとともに濃染 (δ) 顆粒貯蔵プールの欠乏をも示す。③は、濃染 (δ) 顆粒貯蔵プール欠乏症と α 顆粒貯蔵プール欠乏症である。前者は原発性のもの Wiskott-Aldrich 症候群、白皮症および単球やマクロファージのライソソームに ceroid 様物質の蓄積を伴う Hermansky-Pudlak 症候群、これに易感染性を伴う Chediak-Higashi 症候群などの疾患に併発する。検査所見として、さまざまな生理的なアゴニストによる血小板二次凝集欠如が共通の特徴である。後者は Gray platelet 症候群と呼ばれ常染色体優性遺伝の疾患で、 α 顆粒膜は存在するがフィブリノゲン、VWF、血小板第 4 因子、 β トロンボグロブリンなどの α 顆粒内容が欠如し異常な空胞構造を形成がみられ、染色標本で灰色の正常よりも大きなゴースト様あるいは卵円形の血小板が認められる。血小板減少もみられる。血小板凝集能は正常か、ほぼ正常の場合が多いが、異常の場合もあり一

定ではない。④は Scott 症候群で血小板凝固活性のみに異常がある稀な疾患である。静止状態では血小板細胞内膜層に存在する phosphatidyl serine (PS) は血小板が活性化されると細胞外膜層へ表出されまた microparticle を形成し、Va-Xa や VIIIa-IXa などの凝固中間産物が複合体を形成する場を提供する。この PS の細胞外膜層への移送および microparticle の形成が障害されることにより血液凝固速度が遅延し出血傾向を呈する。検査では、他の血小板機能異常症と異なり出血時間は正常である。血小板第3因子測定結果が異常である。⑤はトロンボキサン A2 のレセプター異常、ADP およびエピネフリンのレセプター異常、アゴニスト特異的シグナル伝達異常症、cyclooxygenase 欠損症などのアラキドン酸代謝異常症およびトロンボキサン合成酵素異常症、phospholipase C 欠損症、GαQ 欠損症、カルシウム移動あるいは反応性異常症などである。

その他、紫斑をきたす疾患として、血栓性疾患であるがプロテイン C (PC) 異常症、プロテイン S (PS) 異常症を必ず除外する必要がある。

帽状腱膜下血腫、頭蓋内出血：血友病の出血は新生児期には通常みられないが、例外的に鉗子分娩、吸引分娩で発症することがある。

臍出血：先天性無フィブリノゲン血症、第 XIII 因子欠損症、α₂-プラスミンインヒビター欠損症に特徴的な症状である。

血栓塞栓症：新生児期は小児のなかで血栓症の好発時期で、重症感染症、脱水、仮死、中心静脈カテーテル留置は血栓塞栓症の危険因子である。前3者は DIC (disseminated intravascular syndrome) が引き続き発症することも多い。脳梗塞 (洞静脈血栓症および動脈性の虚血性脳梗塞) の発症が小児期を通じて最も多い。遺伝性のもものでは既述の PC、PS 異常症のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体は致死性の電撃性紫斑病 (purpura fulminans) を呈する。これは、真皮血管の血栓症で、急性進行性出血性皮膚壊死が本態である。新生児期から血小板減少、重

症黄疸、細小血管障害性溶血性貧血を来す常染色体劣性遺伝の Upshaw-Schulman 症候群も忘れてはならない。ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif) の欠損症であり、超高分子量 VWF マルチマーの存在により高圧力下で血小板凝集塊を作り、血小板減少を来す。

II. 乳児期—学童期

紫斑：ITP、白血病、再生不良性貧血などの血小板少性疾患や Bernard-Soulier 症候群、血小板無力症などの先天性血小板機能異常症、薬剤性の機能低下、Von Willebrand 病 (VWD)、血友病、Henoch-Schönlein 紫斑病のなどである。また、止血異常とは全く無関係の被虐待児症候群も鑑別に入れる必要がある。

頭蓋内出血：特発性あるいは続発性ビタミン K 欠乏症、血友病、ITP などに多い。

関節・筋肉内出血：血友病に特徴的な出血である。

鼻出血・口腔粘膜出血：止血不良や、一度止血しても再出血するなど難渋することも多い。疾患は、紫斑をきたす疾患と同様である。

下血：Henoch-Schönlein 紫斑病、血友病、DIC、HUS などを疑う。

血尿：紫斑をきたす疾患と同様である。

血栓塞栓症：乳児期から学童期にかけては最も血栓症の発症が低い。中心静脈カテーテル留置、悪性腫瘍、重症感染症、先天性心奇形、大手術、ネフローゼ症候群、川崎病、抗リン脂質抗体症候群、高リポプロテイン-a 血症、ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia; HIT)、HUS (hemolytic uremic syndrome)/TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura)、DIC など多岐にわたる。L-アスパラギナーゼ使用、心臓カテーテル検査も危険因子である。先天性疾患では、凝固制御の低下が原因のアンチトロンビン異常症、ヘパリンコファクター II 異常症、PC 異常症、PS 異常症、活性化プロテイン C 抵抗性、トロ

ンボモジュリン異常症，線溶能低下が原因のプラスミノゲン異常症，血小板活性化が原因の異常フィブリノゲン血症の一部，血管障害が原因のメチオニンの先天性代謝障害であるホモシスチン尿症などがある。なお，凝固第Ⅴ因子の分子異常症（FV Leiden）である活性化プロテインC抵抗性は欧米人には多いが，日本人の報告例はない。

III. 思春期

〔月経過多/卵巣出血〕：VWD，ITP，血小板機能異常症，無フィブリノゲン血症， α 2-プラスミンインヒビター欠損症などにみられる。卵巣出血は，致死的な出血性ショックをきたすことがあり注意を要する。

〔性器出血〕：血友病にみられることがある。その他の出血症状，考えられる疾患は学童期

と同様である。

〔血栓塞栓症〕：膠原病やエストロゲン含有経口避妊薬，喫煙などの新たな危険因子が加わり，血栓症の危険性は小児期より高くなる。

おわりに

詳細な問診，症状の把握，検査結果の解析，そして鋭い洞察から新たな疾患が発見される可能性がある。また，遺伝性の疾患の病態の理解は，止血薬や抗血栓薬の開発に重要であろう。

文 献

- 1) 瀧 正志：血小板の異常に基づく出血性疾患. 小児科診療 **68** : 1237-1245, 2005.
- 2) 瀧 正志：小児の血栓塞栓症. 血栓止血誌 **15** : 349-354, 2004.