

先天性血小板機能異常症（血小板無力症およびベルナール・スーリエ症候群）診断基準案

日本血栓止血学会先天性血小板機能異常症診断基準作成委員会

委員長 柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 招へい教授/日本赤十字社近畿ブロック血液センター

委員

- ・山之内 純 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部 特任教授
- ・加藤 恒 大阪大学医学部附属病院輸血・細胞療法部 部長・准教授
- ・羽藤 高明 愛媛県赤十字血液センター 所長
- ・横山 健次 東海大学医学部附属八王子病院 教授
- ・富山 佳昭 上ヶ原病院 内科
- ・石黒 精 国立成育医療センター
- ・荻原 健一 奈良県立医大 小児科 講師
- ・國島 伸治 岐阜医療科学大学,保健科学部,教授
- ・森下 英理子 金沢大学,保健学系,教授

概要

1. 概要

先天的な血小板膜蛋白や血小板顆粒放出の異常などにより出血傾向をきたす疾患群を先天性血小板機能異常症とよぶ。多くの疾患が知られているが、血小板膜蛋白 GPIIb/IIIa の先天的な欠損もしくは機能異常症である(グランツマン)血小板無力症(Glanzmann Thrombasthenia, GT)と GPIb/IX/V の欠損もしくは機能異常症であるベルナール・スーリエ症候群(Bernard-Soulier Syndrome, BSS)が、幼小児期より強い出血傾向をきたす临床上最も重要な疾患である。

2. 原因

出血が生じると、血小板が血管損傷部位に接着、活性化され血小板凝集が生じることより止血される。血小板の接着には血小板表面のフォン・ヴィレブラント因子の受容体である GPIb/IX/V (CD42) 複合体が必須であり、また血小板凝集塊の形成には、フィブリノゲンの受容体である GPIIb/IIIa (CD41/61, インテグリン α IIb β 3) が必須である。

先天的な GPIIb/IIIa 異常により出血傾向が生じる疾患が GT であり、GPIIb/IIIa の発現をほとんど認めない(5%未満)タイプ I、ある程度の発現(20%未満)を認めるタイプ II および発現低下は認めないが GPIIb/IIIa の機能異常を認める亜型に分類される。一般に血小板数は正常で血小板形態異常を認めないとされるが、一部の変異においては血小板の大型化を伴う血小板減少を認める。また GPIIb/IIIa 自体には異常がないが、GPIIb/IIIa の活性化に関与する分子(Kindlin-3 や CalDAG-GEF1)の先天的異常により GT と同様の出血症状をきたす場合もある。一方、先天的な GPIb/IX/V 異常(主に発現低下)により出血傾向を認める疾患が BSS であり、巨大血小板減少を伴う。いずれの疾患も潜性(劣性)遺伝形式をとるが、BSS や GPIIb/IIIa の一部の変異においてはヘテロで巨大血小板減少症を認める。

GT、BSS は古典的には血小板数、血小板形態および特徴的な血小板凝集能検査異常に基づき診断されてきたが、それぞれ GPIIb/IIIa あるいは GPIb/IX/V の分子異常症であることが明らかにされたことから、これらの分子異常を生化学的あるいは遺伝学的に証明することにより確定診断される。

3. 症状

幼小児期より点状出血、紫斑などの皮下出血、鼻出血、歯肉出血などの粘膜出血を認める。抜歯後や術後の止血困難も多い。女性では過多月経を認めることが多い。重篤な消化管出血、血尿、頭蓋内出血などをきたすこともある。

4. 治療法

皮膚、粘膜の軽度の出血に対しては圧迫止血が基本である。鼻出血や口腔内出血には抗血小板薬が有効である。重篤な出血に対しては血小板輸血を行う。また血小板無力症においては、1)血小板輸血不応状態が過去又は現在みられる患者、2)血小板輸血不応状態がみられない又

は不明であるが、直ちに血小板輸血を実施することが困難又は血小板輸血の実施が不適當と判断される患者、においては組換え活性型第Ⅶ因子製剤[エプタコグ アルファ(活性型)]が適応となる。ベルナール・スーリエ症候群においても、血小板輸血無効例において、組換え活性型第Ⅶ因子製剤の有効性が報告されている(保険適用外)。

5. 予後

出血傾向は一般に小児期に強く、成人になり徐々に改善するが多いが、女性では思春期以降、過多月経により貧血症状が強くなる場合も多い。稀ではあるが生命にかかわる頭蓋内出血や大量の消化管出血などをきたす場合がある。また高齢になり悪性腫瘍などの合併により対応に苦慮する場合もある。

診断基準

Definite および Probable を助成対象とする

1. 血小板無力症(GT)

<診断基準>

A. 症状

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 血小板 GPIIb/IIIa 発現の欠如または著明低下¹⁾、あるいは血小板アゴニストによる GPIIb/IIIa 活性化の欠如または著明低下を認める²⁾。
2. 血小板凝集能検査にて、リストセチン凝集を除く少なくとも2種類以上の血小板アゴニスト(ADP やコラーゲンなど)による血小板凝集の欠如または著明低下を認める³⁾。

C. 遺伝学的検査⁴⁾

GPIIb(*ITGA2B*)あるいは GPIIIa(*ITGB3*)の遺伝子検査にて**病理性変異**をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める。

D. 鑑別診断

- 後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)

Definite: Aの1項目以上+(B-1 または C)を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上+B-2 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

注釈

- 1) 健常人の20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。
- 2) 健常人の20%未満を著明機能低下とする。通常、アゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは活性化 GPIIb/IIIa 認識抗体(PAC-1)の血小板への結合をフローサイトメトリーにて測定することにより判定する。アゴニストとしてはADP、トロンビン(PAR-1 ペプチド)、コラーゲン関連ペプチド(CRP)、PMA(Phorbol 12-Myristate 13-Acetate)などが用いられ、GT 血小板ではこれらアゴニスト刺激後のフィブリノゲンあるいは PAC-1 結合が著明に低下している。
- 3) 血小板凝集検査の解釈は慎重に行う必要があり、専門施設にて行われることが望まし

い。また血小板数低値(10 万/ μ L 未満)での血小板凝集は、そのみで異常を呈する可能性があるため、フローサイトメトリーあるいは遺伝子検査を必須とする。

- 4) GPIIb/IIIa 自体に異常は認めないが、GPIIb/IIIa 活性化シグナルの異常により血小板無力症様症状を呈する疾患[白血球接着不全症 3 型(LAD-III)、CaIDAG-GEFI 欠損症など]が存在する。これらの疾患は血小板無力症亜型として扱う。

2. ベルナール・スーリエ症候群 (BSS)

<診断基準>

A. 症状

1. 幼小児期からの繰り返される出血症状(皮下出血、鼻・口腔内出血、消化管出血、血尿、外傷・抜歯後止血困難など)
2. 過多月経、不正出血
3. 術中・術後止血困難

B. 検査所見

1. 巨大血小板を伴う血小板減少を認める。
2. 血小板 GPIb/IX 発現の欠如または著明低下を認める。¹⁾
3. 血小板凝集能検査においてリストセチン凝集を欠如するが、その他の血小板アゴニスト (ADP やコラーゲンなど) による血小板凝集を認める。²⁾

C. 遺伝学的検査

GPIb (*GP1BA*, *GP1BB*)、GPIX (*GP9*) の遺伝子検査にて**病原性変異**をホモあるいは複合ヘテロ接合性で認める。³⁾

D. 鑑別診断

- ・ 後天性血小板機能異常症(薬剤性、自己免疫性など)
- ・ フォン・ヴィレブラント病
- ・ 免疫性血小板減少症(ITP)
- ・ 他の先天性巨大血小板減少症(メイ・ヘグリン異常など)

Definite: Aの1項目以上+B-1+(B-2 または C)を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: Aの1項目以上+B-1+B-3 を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外したもの

注釈

- ¹⁾ 健常人の 20%未満を著明発現低下とする。通常、フローサイトメトリーにて判定する。
- ²⁾ BSS 患者では適切な多血小板血漿サンプルを得ることが難しく、血小板凝集能検査は困難であることが多い。血小板凝集能異常の判定は専門施設にて行われることが望ましい
- ³⁾ 22q11.2 欠失を含む。

3. 重症度分類

中等症以上を助成の対象とする。

重症: 重症出血 a～c のいずれかを 1 回以上起こしたことがある。

中等症: 重症出血には相当しないが、血小板輸血もしくは組換え活性型第Ⅶ因子製剤を必要とする出血を 1 回以上起こしたことがある。もしくは慢性的な出血によるヘモグロビン値 8g/dL 以下の貧血を認めたことがある。

軽症: 上記に相当しない。

* 重症出血

- a. 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、腎、卵巣、胸腔内、腹腔内等)
- b. ヘモグロビン値 8g/dL 以下の貧血あるいは 2g/dL 以上の急速なヘモグロビン低下をもたらす出血
- c. 24 時間以内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血