

図1 血小板活性化のメカニズム

傷害血管内皮下のコラーゲンにVWFとGPIIb/V/IX複合体を介して血小板が粘着し、コラーゲン受容体GPIIb/IIIaを介して血小板に活性化シグナルが伝達する。活性化血小板からはADP、セロトニン、トロンボキサンA2などが放出され、さらに血小板活性化を引き起こす。最終的に活性化血小板はGPIIb/IIIaとフィブリノゲンの会合を介して凝集する。

検査が行われる。血栓性疾患に対する抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンなど）の効果を血小板機能測定によりモニタリングする試みがあるが標準化には至っておらず、現段階で抗血小板薬を患者個別に調節可能な段階ではない。

2. 血小板数

血小板の寿命は7日程度であり、常に骨髓から産生されている。脾臓に全体の1/3程度の血小板がプールされていると考えられており、循環血中には13~45万/ μ l程度が正常域である。血小板数の低下を見たときには、まずは偽性血小板減少症の除外を行う必要がある。これは採血スピッツに含まれるEDTA（白い粉）が原因となり、血小板同士が試験管内で凝集塊を形成するもので、実際の生体での血小板減少はない。EDTA入りスピッツを凝固採血用のクエン酸ナトリウム入りスピッツに変えて検査を行う、もしくは採血直後にEDTAスピッツにいれずに直接測定することで対処可能である。また、May-Hegglin異常症などの巨大血小板が存在する疾患では大型の血小板が正常の血小板数として測定されないことがある。いずれも末梢血スメアを観察すれば凝集塊の形成、または巨大血

小板が確認できるため、除外診断に最も有用である。血小板数に疑問が生じた際には実際にスメアで確認することを勧めたい。

3. 出血時間

出血時間とはメスなどで一定の小傷を作り、出血が自然に止まるまでの時間を測定する検査である。Duke法やIvy法が知られているが、その簡便さからDuke法が一般的である。具体的にはメスで耳朶に深さ2~3mmの切創を作成し、血液を濾紙で30秒毎に軽く触れて吸い取り、濾紙に血液がつかなくなるまでの時間を測定する。出血時間は、血管損傷部位における血管と血小板との相互作用を評価するため、血小板の数や機能の異常だけでなく、VWFの異常や血管の脆弱性にも左右される。スクリーニングとして最も行われているが、切創の深さを一定にすることが難しく、手技にその結果が大きく依存する。出血時間に異常があった際には、その再現性を確認すると共に、血小板数、また非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAIDs)を含めた血小板機能に影響を及ぼす薬剤についての詳細な問診を行う。出血時間が延長する原因が明らかでなければ以下にしめす血小板機能検査が推奨される。

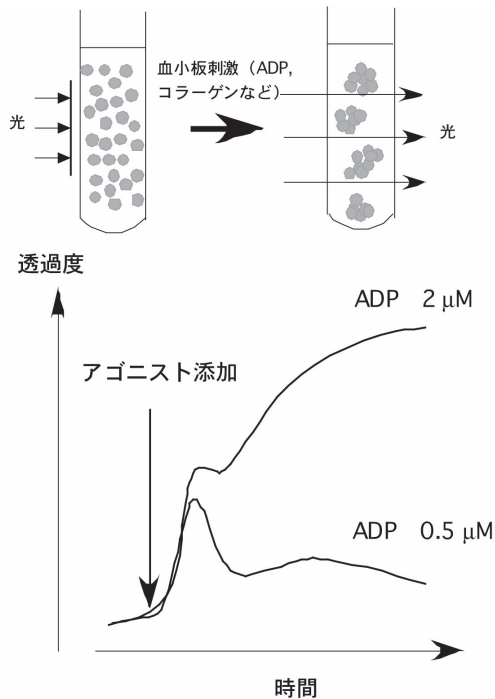


図2 透過度法の原理

血小板多血漿 (PRP) は血小板の存在により濁っているが、血小板が活性化し凝集が形成されると光透過度が上昇する。この透過性を定量化したのが透過度法である。また血小板凝集は低濃度の刺激で認められる一過性の凝集を示す一次凝集と不可逆的な二次凝集に分けられる (文献1より引用)。

4. 血小板機能検査

血小板機能検査のゴールドスタンダードは透過度法である。1962年 Bornらにより開発された血小板機能測定法で、具体的にはチトラート (凝固スピッツ中の透明な液体) 採血で全血を得た後に遠心操作で血小板多血漿 (platelet-rich plasma: PRP) を得る。PRPにADP、コラーゲンなどの血小板刺激物質を加え、血小板凝集に伴い、PRPの透明度が上昇することを利用して経時的に血小板凝集を定量化する (図2)。欠点としては測定までの検体処理が複雑なこと、乳糜血漿や血小板数が5万以下だと評価困難なことが挙げられる。血小板凝集は凝集が

時間経過と共に解離する一次凝集と不可逆的に凝集反応が進行する二次凝集に分けられる (図2)。血小板凝集の最終段階である GPIIb/IIIa が量的、または質的に欠損する血小板無力症ではADP、コラーゲン凝集の両者が欠如する。GPIIb/IX/V複合体の欠損である Bernard-Soulier症候群ではADP、コラーゲン凝集は正常であり、リストセチン凝集のみが欠如する。ちなみにリストセチン凝集は患者の血小板とVWF両者を評価する。一方、リストセチンコファクタ活性は正常血小板に患者血漿を用いてリストセチン凝集を評価するため、患者のVWF機能のみを評価する検査であり、両者を明確に区別する必要がある。さらに放出異常症である Gray-platelet 症候群やアスピリンなどの抗血小板薬内服下では二次凝集の抑制が認められる。

5. その他、血小板に関わる検査

血小板活性化マーカーとしての血小板第4因子、 β トロンボグロブリンの測定が保険収載されているが、一般的には行われていない。その他CD40リガンド、また様々な血小板特異的膜蛋白の放出や切断を測定する方法もある。全血を用いた簡便な血小板機能検査やフローサイトメトリーを用いた手法、活性化血小板由来の細胞質断片であるマイクロパーティクルをELISAサンドイッチ法も報告されている。いずれにしても臨床検査としては現段階では未熟であり、再現性のある測定法や正常値の設定、また臨床予後との関連等のデータが望まれる。

文 献

- 1) 大森司: 血小板活性化マーカー. Medical Technology 35: 1351-1357, 2007.
- 2) Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, et al.: Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. N Engl J Med 353: 2373-2383, 2005.
- 3) 池田康夫, 丸山征郎 編: 血小板生物学 メディカルレビュー社東京, 2004.