

先天性血小板減少症・異常症の診断アルゴリズム

日本小児血液・がん学会 血小板委員会 (2013. 5. 7)

1. はじめに

小児期の血小板減少症には、特発性血小板減少性紫斑病（以下 ITP）に加えて、遺伝子変異を原因とする先天性血小板減少症がある。ITP の診断は基本的には除外診断であり、慢性かつ難治性 ITP 症例の中に、先天性血小板減少症例が含まれている可能性がある。ITP との鑑別診断と適切な治療方針選択のためには、遺伝子診断を含めた確定診断法の確立が重要である。ここでは本症を疑い診断を進めるための指標とすることを目的に、系統的な診断アルゴリズムをまとめた。

先天性血小板異常症は血小板減少症と血小板機能異常症からなり、ここでは ITP との鑑別に重要な先天性血小板減少症を中心にまとめたが、巨大血小板血症の一部には正常血小板数の疾患も含まれている。近年新規の原因遺伝子の同定の多い疾患群でもあることから、今後新規疾患と原因遺伝子が報告された場合には随時更新する予定である。

はじめに先天性血小板減少症を疑う場合、詳細な病歴や家族歴、服薬状況(の有無)、出血傾向やその他の臨床症状を十分に問診することが重要である。以前の検査において、血小板数が正常であれば後天性要因を考慮する。先天性血小板減少症は、遺伝形式と原因遺伝子によって分類可能であるが、臨床では、血小板の大きさに分類の方が容易である。そのため、目視と平均血小板容積 (mean platelet volume: MPV) による血小板サイズによって診断アルゴリズムを作成した。その際、末梢血塗抹標本で血小板形態観察と血小板サイズの目視による評価は特に重要であり、MPV のみで評価してはならない。巨大血小板の明確な定義は無いが、末梢血塗抹標本上、概ね正常血小板の大きさの 2 倍程度(直径 $4\mu\text{m}$)は大型血小板、赤血球大(直径 $8\mu\text{m}$)以上は巨大血小板と判別される。ITP では大型血小板もしばしば観察されるが、大多数の血小板は正常大である。<図 1>に先天性血小板減少症を疑う時の要点と、血小板サイズの定義および実際の光学顕微鏡像をまとめた。

主な診断コンサルト先としては、これまでの解析実績を考慮し、血小板の大きさが小型および正常大の血小板減少症の場合は東北大学小児科を、大型および巨大血小板が見られる血小板減少症の場合は国立病院機構名古屋医療センターを紹介する。

2. 血小板サイズによる疾患名一覧

<図 2>に血小板サイズにより、小型血小板、正常大血小板、大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症に分類し、その疾患名一覧を示す。

3. 各疾患の概要

<図 3>に小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症、<図 4>に大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症・異常症の診断フローチャートを示す。

当学会雑誌に、小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症(参考文献 1)、大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症・異常症(参考文献 19)が掲載されているため、参照されたい。

(1) 小型血小板減少症

A. Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) および X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia : XLT) (参考文献 : 2-8)

X連鎖原発性免疫不全症であるWiskott-Aldrich症候群 (WAS) は、小型血小板を特徴とする先天性血小板減少症、易感染性、難治性湿疹を3主徴とし、その原因遺伝子は*WASP*である。*WASP*異常症の中で、その軽症型であり血小板減少症のみを呈するX連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia : XLT) があり、ITPとの鑑別に重要な疾患である。WASおよびXLTは、男児で出生時から血小板減少があり、血小板形態は小型 (平均MPV:6.0-6.2fL) で、骨髄では巨核球の増加がない。家族歴が認められ、湿疹や易感染性を伴う特徴的臨床像があり、治療の反応性がないか一過性の場合にはWASまたはXLTを疑う。ITPと比較し、血小板凝集能の低下から頭蓋内出血の頻度が高い。自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) などの自己免疫疾患や、IgA腎症、食物アレルギー、B細胞悪性リンパ腫、他の悪性腫瘍を合併する例がある。これまでに本邦では約60例の症例登録がなされている。

本症が疑われる場合、末梢血のT、B、NK細胞分画におけるWASP蛋白質発現量をフローサイトメトリー法によってスクリーニングする外注検査 (WASP解析) が可能である。*WASP*遺伝子変異の同定は、PIDJ (primary immunodeficiency database in Japan : <http://pidj.rcai.riken.jp/>) を通じて可能である。また東北大学小児科や他大学に直接依頼することによっても可能である。

一方、WASの臨床症状があり、WASP蛋白質発現が有意に低下しているにもかかわらず、*WASP*遺伝子変異が同定されない症例では、常染色体劣性WAS (WIP欠損症) が疑われる。WIP欠損症が疑われる場合は、WASP蛋白質の安定化に重要なWASP結合蛋白質*WIP*の遺伝子解析を行う。これまでWIP欠損症は世界で1例報告されている。*WIP*遺伝子解析は東北大学小児科において解析可能である。

(2) 正常大血小板減少症

比較的稀な疾患群であり報告症例数は未だ少ないが、正常大の血小板減少症はITPとの鑑別に重要である。

A. 先天性無巨核球性血小板減少症 (Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: CAMT) (参考文献 : 9, 10)

常染色体劣性遺伝形式をとり、新生児期から乳児期より血小板減少があり、巨核球が著減している。その後、血小板、白血球、赤血球の3系統の骨髄造血不全が徐々に進行し再生不良性貧血様の病態となる。本疾患はthrombopoietin (TPO) 受容体である*MPL*遺伝子異常が原因であり、血中TPOは高値となる。確定診断には*MPL*遺伝子異常を同定する。これまで世界で約100例の報告がある。

B. 橈骨尺骨融合を伴う血小板減少症 (Congenital thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis) (参考文献 : 11, 12)

常染色体優性遺伝形式をとり、新生児期から血小板減少があり、X線検査で近位側の橈骨尺骨融合を伴うことが特徴である。骨髄巨核球は減少し、経過とともに汎血球減少に進行する。ホメオボックス遺伝子群の一つである*HOX11* 遺伝子異常が原因である。これまで世界で約10例の報告がある。しかしながら、同じく近位側の橈骨尺骨融合を伴う血小板減少症/骨髄不全症候群で*HOX11* 遺伝子異常のない症例の報告もある。

C. 橈骨欠損を伴う血小板減少症 (Thrombocytopenia with absent radii: TAR 症候群) (参考文献 : 13)

常染色体劣性遺伝形式をとり、乳児期から血小板減少があり、骨髄巨核球は減少し、X線検査で橈骨欠損像を伴うこと

が特徴である。成長とともに血小板減少や出血症状は軽快する。RNAプロセシングに重要なエクソン接合部複合体を構成する4サブユニットの内の1つであるY14をコードする *RBMSA* (*RNA binding motif protein 8A*) 遺伝子のnull変異と、調節領域の2つのsingle nucleotide polymorphism(SNP)のうちの1つの複合遺伝によって引き起こされる。報告されている53症例のうちの51症例に、片アレルに*RBMSA*を含む1q21.1の微小欠失が見られ、他の2症例には *RBMSA*の短縮型あるいはフレームシフト型のnull変異が見られた。異常が見られないもう一方のアレルの調節領域のSNPが*RBMSA*の転写を低下させ、その結果Y14の発現が低下していることが原因であると報告されている。

- D. 骨髄悪性腫瘍傾向を伴った家族性血小板減少症 (Familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy) (参考文献: 14)

常染色体優性遺伝形式をとり、中等あるいは軽度の血小板減少、血小板機能異常を示す疾患で、全体の約35%がMDS/AMLに移行する。血小板減少の発症年齢は7歳から45歳であり、家族歴があり、慢性ITPとして経過観察された後に、AML/MDSを発症する例がある。*RUNX1* (*AML1*)遺伝子変異が同定されている。これまで世界で約20家系の報告がある。

- E. 常染色体優性遺伝性血小板減少症 (Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 2: THC2) (参考文献: 15, 16)

常染色体優性遺伝形式をとり、血小板減少と出血傾向は通常軽症である。血小板凝集能は正常である。血小板はGP I aの発現と α 顆粒を欠如する。発症年齢は10歳から報告されており、血小板数は3-8万(平均4.7万)であり、骨髄での巨核球は増加しているが血小板産生不全があり、血清TP0値は上昇している。その後の急性白血病への移行頻度が高いのが特徴的である。アポトーシス関連の*ANKRD26* (*Ankyrin repeat domain-containing protein 26*) 遺伝子の5'-非翻訳領域の変異が同定されている。これまで世界で113例(30家系)の報告がある。

- F. チトクロームc異常症 (Cytochrome c mutation) (参考文献: 17, 18)

常染色体優性遺伝形式をとり、血小板減少のみを呈する。血小板凝集能は正常である。巨核球数は正常であるが、血小板産生系と特に血小板放出系が障害される。血小板寿命は正常である。7p15.2にコードされるミトコンドリア内の*Cytochrome c* 遺伝子変異(G41S)が同定されており、巨核球におけるアポトーシス経路の亢進が原因とされている。これまで世界で大きな1家系の報告がある。

(3) 大型あるいは巨大血小板減少症

参考文献19に國島による総説があるので参照されたい。出血傾向が明らかでリストセチン凝集能の欠如がある場合はBernard-Soulier症候群(BSS)を、亢進がある場合は2B型von Willebrand病を疑い、それぞれに関連した検査を行う。末梢血塗抹標本の目視による血小板、白血球、赤血球の形態観察は特に重要である。顆粒球に封入体があるかを観察し、塗抹標本を用いた非筋ミオシン重鎖IIA(NMMHC-IIA)免疫染色を行ない、その局在分類から関連する*MYH9*異常症の遺伝子解析を行なう。封入体の存在が明らかでない場合は、非筋ミオシン重鎖IIA免疫染色に加え、フローサイトメトリ法でGP I b/IXとGP II b/IIIa発現を同時に解析し、その発現量の違いからBernard-Soulier症候群とGP II b/IIIa異常症を鑑別する。血小板の細胞質に顆粒が見られない場合はGray platelet症候群、血小板顆粒形態に異常がある場合はParis-Trousseau/Jacobsen症候群、赤血球の形態異常を合併する場合は*GATA-1*変異の可能性がある。最近7年間に経験した先天性巨大血小板症を疑う209症例の解析では、117症例(72%)が確定診断された。*MYH9*異常症が最も頻度が高く

(42%)、BSSとその保因者（ヘテロ接合体）が続く（13%）。

A. *MYH9*異常症 (*MYH9* disorders) (参考文献：20)

May-Hegglin異常 (MHA) に代表される*MYH9*異常症は、常染色体優性遺伝形式をとり、巨大血小板、血小板減少および顆粒球封入体を特徴とする。本疾患は非筋ミオシン重鎖IIA (NMMHCA-IIA) をコードする*MYH9*遺伝子異常が原因である。類縁疾患と考えられていたSebastian症候群、Alport症状（腎炎・難聴・白内障）を合併するFechtner症候群、封入体を認めないEpstein症候群も*MYH9*異常症に包括される。*MYH9*異常症の最大の特徴は顆粒球細胞質内に見られるDöhle小体様封入体であるが、通常のメイギムザ染色標本では不明瞭な場合もある。*MYH9*異常症の顆粒球にはNMMHCA-IIA蛋白の異常集積があるため、封入体の存在が明らかでない場合にはNMMHCA-IIA免疫染色を行えば*MYH9*異常症の診断とその分類が可能である。*MYH9*頭部変異は高頻度に腎炎・難聴を合併するが、*MYH9*尾部変異ではその合併頻度が低いなど、*MYH9*遺伝子の変異の部位により臨床経過に違いがあるため、遺伝子異常の同定には意義がある。

B. Bernard-Soulier症候群 (Bernard-Soulier syndrome: BSS) (参考文献：21, 22)

Bernard-Soulier症候群は常染色体劣性遺伝性疾患で、GP I b/IX/V複合体の先天性欠損が原因である。巨大血小板を伴う血小板減少と出血時間の延長、リストセチンによる血小板凝集の欠如を特徴とする。血小板機能異常を伴うため、血小板減少の割合に比較して重篤な出血症状を示す。日本人特有の創始者変異があり、特に九州沖縄地方に多く見られる。ヘテロ接合性保因者では出血症状を示さないが、大型血小板を有することが多く、自動血球計数装置による血小板数測定では見かけ上さらに血小板減少が高度になる。ホモ接合性およびヘテロ接合性BSSは、慢性ITPあるいは原因不明の血小板減少症として経過観察されている症例が多い。

C. DiGeorge/口蓋心顔面症候群 (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome) (参考文献：23, 24)

DiGeorge症候群に代表される22q11欠失では欠失領域にある*GP1BB*遺伝子のハプロ不全のため大型血小板が出現する。常染色体優性遺伝形式をとる。

D. GP II b/III a異常症 (*ITGA2B/ITGB3* mutations) (参考文献：25, 26)

GP II b/III a複合体 (インテグリン α II b β 3) の先天性欠損は、血小板無力症の原因となることは良く知られている。血小板無力症は重篤な出血傾向を示し、血小板凝集機能を欠如するが、血小板数および形態は正常である。最近、常染色体優性遺伝形式をとり、GP II b/III a受容体の恒常的活性化を引き起こす*ITGA2B/ITGB3*遺伝子変異が先天性巨大血小板症の原因となることが判明した。出血症状は顕著でなく、血小板凝集能はやや低下するが、出血時間は正常範囲内である。血小板のGP II b/III a発現は低下し、活性化型GP II b/III a受容体に対するPAC-1抗体の結合が認められるが、血小板活性化マーカーであるCD62P発現は認めない。

E. α -actinin-1異常症 (*ACTN1* mutations) (参考文献：27)

*ACTN1*遺伝子はアクチン線維を架橋することによりアクチン線維構造を強固にする α -actinin-1をコードする。最近、既知の原因遺伝子に異常を認めない優性遺伝の先天性巨大血小板症例について全エクソン解析が行なわれ、新規原因遺伝子として*ACTN1*遺伝子が同定された。血小板数は10万程度で、血小板サイズはヘテロ接合性BSSあるいはGPIIb/IIIa異常症に類似する直径3.4 μ mである。出血症状は無く、血小板機能にも異常は認めない。

F. 2B型von Willebrand病 (Type 2B von Willebrand disease: Type 2B vWD) (参考文献: 28)

2B型von Willebrand病は、常染色体優性遺伝形式をとり、血小板GP I b/IXに対する親和性が異常に亢進したvWFの存在により、リストセチン凝集能の亢進、高分子vWFマルチマーの減少と血小板減少をきたす。慢性ITP と診断されている症例が多い。30%程度の症例で平常時においても血小板減少を呈し、感染症などのストレス時にはさらに血小板減少は顕著となる。また、30%程度の症例では常に巨大血小板を認める。平常時には出血時間正常、APTT正常範囲内であることも多い。Montreal platelet症候群として知られていた出血傾向と血小板自然凝集を示す巨大血小板症は本疾患であることが判明している。

G. X連鎖巨大血小板性血小板減少症 (X-linked macrothrombocytopenia) (参考文献: 29)

赤血球と巨核球の増殖・分化に働く転写因子である*GATA1*遺伝子のZnフィンガードメインのミスセンス変異は、貧血を伴う巨大血小板性血小板減少症を引き起こすことが報告されている。*GATA1*はX染色体上に存在するためX連鎖性となり、標的遺伝子である*GP1BA*, *GP1BB*, *GP9*および*GP5*などの転写が抑制される。また、*GATA1*の転写活性発現にはその補助因子であるFOG-1を必要とするが、変異がDNA結合部位にあるか、あるいはFOG-1結合部位にあるかにより、サラセミア様貧血を示すか否かなどの赤血球系異常の度合いが異なる。

H. Paris-Trousseau/Jacobsen症候群 (Paris-trousseau/Jacobsen syndrome) (参考文献: 30)

Paris-Trousseau /Jacobsen 症候群は常染色体優性遺伝形式をとり、11q23 領域の欠失により精神遅滞や心奇形を伴う血小板異常症で、巨大な血小板 α 顆粒を認める。骨髄においては未分化な小型巨核球などの巨核球形態異常が見られる。血液学的異常の原因としては、欠失領域に存在する転写因子*FLII*のハプロ不全が指摘されている。臨床的に神経症状が前面にみられるため、血小板異常に気付かれないことがある。

I. Gray platelet症候群 (Gray platelet syndrome: GPS) (参考文献: 31-33)

Gray platelet症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり、血小板 α 顆粒およびその内容物を欠如することにより、塗抹標本上灰色あるいは無色の血小板が見られる。電顕解析では α 顆粒の無い特徴的形態異常が観察される。 α 顆粒にはフィブリノゲンやvWFなどの接着分子が貯蔵されるため、Gray platelet症候群では出血傾向を示す。近年*NBEAL2*が原因遺伝子であることが判明した。

J. $\beta 1$ tubulin 異常症 (TUBB1 mutations) (参考文献: 34)

$\beta 1$ -tubulinは巨核球・血小板に特異的に発現し、 α -tubulinと会合することにより微小管を形成する。血小板が産生される際には、巨核球細胞質内で微小管が再構成され、胞体突起が伸張する。 $\beta 1$ tubulin 異常症は常染色体優性遺伝形式をとり、*TUBB1*遺伝子変異によって正常な微小管形成が阻害されるため、血小板形成に影響を及ぼすと考えられる。

K. 脳室周囲異所性灰白質 (Periventricular heterotopia: PH) (参考文献: 35)

Filamin Aの先天性欠損は発生期の脳皮質における神経細胞の移動障害を引き起こし、脳室周囲異所性灰白質 (periventricular heterotopia: PH) となる。*FLNA*遺伝子はX染色体上に存在するため、男性では胎生致死となり、女性患者ではX染色体のランダムな不活性化によりFilamin Aを持たない大型血小板が出現する。*FLNA*の変異部位によっては神経細胞の機能障害を伴わず、血小板異常のみを示すこともある。

4. 診断コンサルト連絡先

- (1) 小型血小板あるいは正常大血小板を有する血小板減少症

東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

笹原洋二

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL:022-717-7287 FAX: 022-717-7290

E-mail: ysasahara@med.tohoku.ac.jp

- (2) 大型血小板あるいは巨大血小板を有する血小板減少症

国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部

國島伸治

〒460-0001 愛知県名古屋市中区三の丸 4-1-1

TEL:052-951-1111 FAX: 052-951-0664

E-mail: kunishis@nnh.hosp.go.jp

遺伝子診断の対象疾患については、臨床所見を十分検討の上、決定するのが望ましい。

- (3) 日本小児血液・がん学会では、先天性血小板異常症や小児難治性 ITP 等の血小板疾患に関する情報共有、疾患相談窓口を目的として、平成 23 年 12 月に、「小児血小板疾患メーリングリスト」を開設している。本学会血小板委員会委員を含め、小児血小板疾患メーリングリスト参加者へのコンサルトを希望される場合は、下記メールアドレスを利用されたい。

E-mail: Ped.Plat.ML@gmail.com

3. 参考文献

- (1) 笹原洋二、大内芽里、今泉益栄. 小型・正常大血小板を有する先天性血小板減少症の診断と分子病態における最近の知見. 日本小児血液・がん学会会誌 50(2): , 2013, in press. [PDF 添付](#)
- (2) 笹原洋二. Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態—最近の知見から—. 日本臨床免疫学会会誌 28:140-147, 2005.
- (3) 笹原洋二. Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 日本小児血液学会雑誌 21:141-150, 2007.
- (4) Imai K, Morio T, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 103:456-464, 2004.
- (5) Albert MH, Bittner TC, et al. X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WASP mutation: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. Blood 115: 3231-3238, 2010.
- (6) Sasahara Y, Rachid R, et al. Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. Mol. Cell, 10:1269-1281, 2002.
- (7) de la Fuente MA, Sasahara Y, et al. WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Proc. Natl. Acad. Sci., USA. 104:926-931, 2007.

- (8) Lanzi G, Moratto D, et al. A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J. Exp. Med.* 209:29-34, 2012
- (9) Ballmaier M, Germeshausen M. Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* 146:3-16, 2009.
- (10) Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin. Thromb. Hemost.* 37:673-681, 2011.
- (11) Thompson AA, Nguyen LT. Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat. Genet.* 26:397-398, 2000.
- (12) Castillo-Caro P, Dhanraj S, et al. Proximal radio-ulnar synostosis with bone marrow failure syndrome in an infant without a HOXA11 mutation. *J. Ped. Hematol. Oncol.* 32:479-485, 2010.
- (13) Albers CA, Paul DS, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat. Genet.* 44:435-439, 2012.
- (14) Owen CJ, Toze CL, et al. Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 112: 4639-4645, 2008.
- (15) Pippucci T, Savoia A, et al. Mutations in the 5' UTR of ANKRD26, the ankirin repeat domain 26 gene, cause an autosomal-dominant form of inherited thrombocytopenia, THC2. *Am. J. Hum. Genet.* 88:115-120, 2011.
- (16) Noris P, Perrotta S, et al. Mutations in ANKRD26 are responsible for frequent form of inherited thrombocytopenia: analysis of 78 patients from 21 families. *Blood* 117:6673-6680, 2011.
- (17) Morison IM, Cramer Bordé EM, et al. A mutation of human cytochrome c enhances the intrinsic apoptotic pathway but causes only thrombocytopenia. *Nat. Genet.* 40: 387-389, 2008.
- (18) Bordé EC, Ouzegdoh Y, et al. Congenital thrombocytopenia and cytochrome c mutation: a matter of birth and death. *Semin. Thromb. Hemost.* 37:664-672, 2011.
- (19) 國島伸治. 先天性巨大血小板症の鑑別診断. *日本小児血液・がん学会誌* 49:382-386, 2012. [PDF 添付](#)
- (20) Kunishima S, Saito H. Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr. Opin. Hematol.* 17:405-410, 2010.
- (21) Kunishima S, Kamiya T, et al. Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int. J. Hematol.* 76:319-327, 2002.
- (22) Berndt MC, Andrews RK. Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 96:355-359, 2011.
- (23) Rawlence S, McDonald-McGinn DM, et al. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J. Pediatr.* 143:277-278, 2003.
- (24) Pallotta R, Evangelista V, et al. Macrothrombocytopenia in velocardiofacial syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 3:601-603, 2005.
- (25) Kunishima S, Kashiwagi H, et al. Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of

- the α IIb β 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117:5479-5484, 2011.
- (26) Nurden AT, Fiore M, et al. Glanzmann thrombasthenia: a review of ITGA2B and ITGB3 defects with emphasis on variants, phenotypic variability, and mouse models. *Blood* 118:5996-6005, 2011.
- (27) Kunishima S, Okuno Y, et al. *ACTN1* mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am. J. Hum. Genet.* 92:431-8, 2013.
- (28) Federici AB, Mannucci PM, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. *Blood* 113:526-534, 2009.
- (29) Nichols KE, Crispino JD, et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat. Genet.* 24:266-270, 2000.
- (30) Favier R, Jondeau K, et al. Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb. Haemost.* 90:893-897, 2003.
- (31) Gunay-Aygun M, Falik-Zaccari TC, et al. NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet α -granules. *Nat. Genet.* 43:732-734, 2011.
- (32) Albers CA, Cvejic A, et al. Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for gray platelet syndrome. *Nat. Genet.* 43:735-737, 2011.
- (33) Kahr WH, Hinckley J, et al. Mutations in NBEAL2, encoding a BEACH protein, cause gray platelet syndrome. *Nat. Genet.* 43:738-740, 2011.
- (34) Kunishima S, Kobayashi R, et al. Mutation of the β 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood* 113:458-461, 2009.
- (35) Nurden P, Debili N, et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 118:5928-5937, 2011.

作成者

平成 25 年 4 月 30 日

日本小児血液・がん学会 血小板委員会

担当：東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原洋二

国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部 國島伸治

奈良県立医科大学総合周産期母子医療センター新生児集中治療部門 高橋幸博

図1: 先天性血小板減少症を疑う時の要点と、血小板サイズの定義

先天性血小板減少症を疑う時の要点

1. 血小板減少症の家族歴がある。
2. 血小板減少症と出血傾向以外の臨床症状がある。
3. 血小板サイズ、塗抹標本所見に異常がある。
4. ITPの治療に不応性である。

血小板サイズの定義

MPV (Mean Platelet Volume: 正常値7-12fL 但し施設基準による) と目視による評価を行う。

- 巨大血小板: 正常MPV以上で赤血球大(直径8μm)以上
- 大型血小板: 正常MPV以上で正常血小板の2倍程度(直径4μm)
- 正常大血小板: 正常MPV域内あるいは正常人血小板サイズと同等
- 小型血小板: 正常MPV以下あるいは正常大血小板サイズ以下

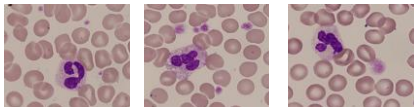


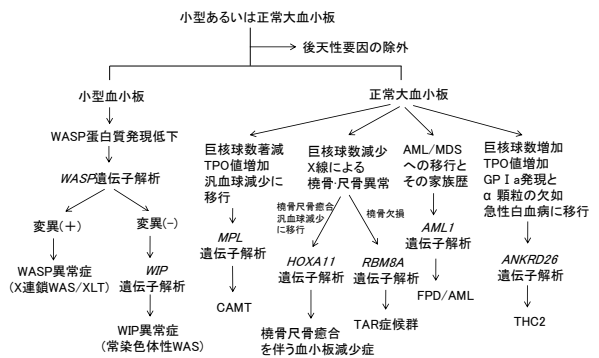
図2: 血小板サイズによる先天性血小板減少症の分類 (Congenital thrombocytopenia classified according to platelet size)

疾患	遺伝形式	遺伝子	特徴
小型血小板性 (Small platelets)			
Wiskott-Aldrich症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)	X, AR	WASP, HSP	免疫不全、湿疹、血小板減少
X連鎖性血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT)	X	WASP	血小板減少(時に軽度の湿疹、易感染あり)
正常大血小板性 (Normal-sized platelets)			
先天性無巨核球性血小板減少症 (Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia)	AR	APL	巨核球減少、骨髓不全へ移行
携有尺骨癒合を伴う血小板減少症 (Congenital thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis)	AD	HOX11	携有尺骨癒合、骨髓不全へ移行
携有欠損を伴う血小板減少症 (Thrombocytopenia with absent radii)	AR	RBM3A	携有欠損、年齢と共に血小板数正常化
骨髄悪性腫瘍傾向を伴った家族性血小板減少症 (Familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy)	AD	RUNX1 (AML1)	AML/MDSへ移行
常染色体優性遺伝性血小板減少症 (Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 2: THC2)	AD	ANKRD26 (ACRO3, MAFK)	GP1a2c 顆粒減少、急性白血病へ移行
チトクローム c 異常症 (Cytochrome c mutation)	AD	CYC3	巨核球アポトーシス

注: X: X連鎖
AD: 常染色体優性
AR: 常染色体劣性

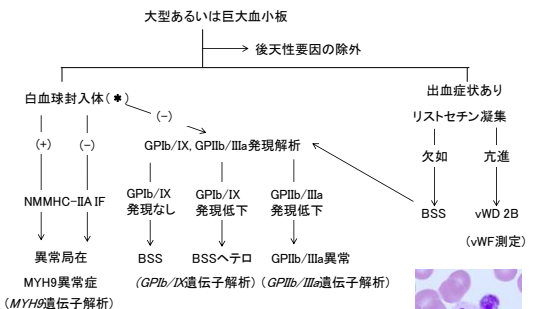
疾患	遺伝形式	遺伝子	特徴
大型あるいは巨大血小板性 (Large platelets)			
MYH9異常症 (MYH9 disorders) May-Hegglin異常 Sebastian症候群 Fechtner症候群 Epstein症候群	AD	MYH9	明瞭な白血球封入体 不明瞭な白血球封入体 Alport症候群を合併 Alport症候群を合併、白血球封入体不明瞭
Bernard-Soulier症候群 (Bernard-Soulier syndrome)	AR	GPIBA GPIIB GPIIb	リストセシン凝集欠如 血小板GPIb/IX発現欠如
DiGeorge/口蓋心臓病候群 (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome)	AD	22q11.2del (GATA3)	隣接遺伝子症候群
α-actinin-1異常症 (ACTN1 mutations)	AD	ACTN1	
GP IIb/IIIa異常症 (GP IIb/IIIa mutations)	AD	ITGA2B ITGB3	GPIIb/IIIa受容体の臨床的活性化
2B型 von Willebrand病 (Type 2B von Willebrand disease)	AD	VWF	リストセシン凝集亢進
Gray platelet症候群 (Gray platelet syndrome)	AR	NBEAL2	低染色性(灰色)血小板
Paris-Trousseau/Jacobsen症候群 (Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome)	AD	11q23del (PLI1)	隣接遺伝子症候群、巨大心臓病、精神遅滞・神経症状、心形前
X連鎖性大型血小板減少症 (X-linked macrothrombocytopenia)	X	GATA1	赤血球造血異常を合併
β-Tubulin 異常症 (TUBB1 mutations)	AD	TUBB1	微小管形成異常
脳室間質所性反白質 (Periventricular heterotopia)	X	FLNA	脳形成異常、精神遅滞・神経症状

図3: 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート

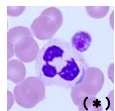


・正常大血小板減少症の稀な疾患としてのCytochrome c異常症は巨核球数と血小板凝集能は正常であり、その鑑別にはCytochrome c 遺伝子解析を行う。

図4: 大型あるいは巨大血小板を伴う先天性血小板減少症の診断フローチャート



- ・上記フローチャートで診断されない場合にはTUBB1, ACTN1解析を行なう
- ・灰色血小板の場合には電顕解析を行なう (Gray platelet症候群)
- ・赤血球形態異常がある場合にはGATA1遺伝子解析を行なう
- ・血小板α顆粒が巨大である場合にはParis-Trousseau/Jacobsen症候群を疑う



(文献19より引用、改変)