

## 先天性血小板減少症・異常症の診療ガイド

笹原洋二<sup>1,4\*</sup>, 國島伸治<sup>2,4</sup>, 石黒 精<sup>3,4</sup>, 日本小児血液・がん学会血小板委員会<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野

<sup>2</sup> 岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科

<sup>3</sup> 国立成育医療研究センター教育研修センター血液内科

<sup>4</sup> 日本小児血液・がん学会血小板委員会

### Diagnostic guide for congenital thrombocytopenia

Yoji Sasahara<sup>1,4\*</sup>, Shinji Kunishima<sup>2,4</sup>, Akira Ishiguro<sup>3,4</sup>,  
the Platelet Committee, Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Medical Technology, School of Health Sciences, Gifu University of Medical Science

<sup>3</sup>Center for Postgraduate Education and Training, Division of Hematology, National Center for Child Health and Development

<sup>4</sup>the Platelet Committee, Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology

#### Abstract

Congenital thrombocytopenia is a group of heterogeneous disorders caused by mutations in responsible genes that have indispensable roles in normal differentiation from hematopoietic stem cells to megakaryocytes and in platelet production. Differential diagnosis of congenital thrombocytopenia is clinically required for distinguishing it from immune thrombocytopenia and selecting appropriate therapeutic options. On the basis of recent advances made by our AMED research group, we developed systems for patient registration, protein assays of platelets, and a biobank. The number of responsible genes reached up to 56, and targeted sequencing and subsequent exome sequencing analysis are available in Japan. For making differential diagnosis and selecting appropriate therapeutic options, we report a diagnostic guide for congenital thrombocytopenia. This guide is composed of the disease outline, diagnostic flowchart according to platelet size, brief description of each disease, consultation system, list of responsible genes, and therapeutic and long-term follow-up options.

**Key words:** congenital thrombocytopenia, immune thrombocytopenia, megakaryocytes, platelets, responsible genes

#### 要 旨

先天性血小板減少症・異常症は、造血幹細胞から巨核球への分化およびその後の血小板産生において必要不可欠な役割をもつ遺伝子群の異常に起因し、血小板産生能低下を主病態とする多様な疾患群である。臨床的には血小板破壊亢進を主病態とする免疫性血小板減少症との鑑別診断とその後の適切な治療方針決定のために重要である。本邦では、これまでの国内施設での研究成果を基盤として、2018年よりAMED研究班による疾患レジストリと血小板蛋白発現検査およびバイオバンクによる検体保存体制が構築されている。その原因遺伝子群としては、これまで56遺伝子が既知遺伝子として報告されており、既知原因遺伝子パネル検査とエクソーム解析による網羅的遺伝子変異検索が可能となっている。本稿では、先天性血小板減少症・異常症の適切な診断と治療・管理方針の選択を目的に、疾患概念、血小板サイズ（小型、正常大、大型および巨大血小板）に分類した診断方法と診断フローチャート、各代表的疾患の概説、診断コンサルト先、既知原因遺伝子群、治療方針と長期フォローアップの概要について総括し、先天性血小板減少症・異常症の診療ガイドを作成した。

**キーワード:** 先天性血小板減少症, 免疫性血小板減少性紫斑病, 巨核球, 血小板, 責任遺伝子群

### I. はじめに

小児期の血小板減少症には、免疫性血小板減少症 (Immune thrombocytopenia: 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・異常症 (Congenital thrombocytopenia) 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。ここでは本症を疑って診断を進めるための指標とすることを目的に、先天性血小板減少症・異常症における系統的な診療ガイドを作成した。

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

doi: 10.11412/jspoh.58.253

2021年5月17日受付, 2021年6月22日受理

\* 責任著者連絡先: 〒980-9574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1  
東北大学大学院医学系研究科小児病態学分野 笹原洋二

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

### 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8  $\mu$ m)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4  $\mu$ m)  
 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

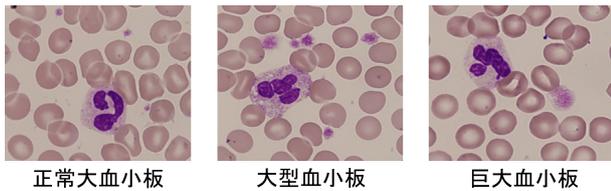


図1 先天性血小板減少症を疑う時の要点と、血小板サイズの定義 (文献1より一部引用, 改訂)

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。

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。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, 血小板の大きさで分類する方が容易である。そのため, 検鏡と平均血小板容積 (Mean platelet volume: MPV) による血小板サイズを指標とした診断フローチャートを作成した。その際, 末梢血塗抹標本の検鏡による血小板形態観察と血小板サイズの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  $\mu$ m) は大型血小板, 赤血球大 (直径8  $\mu$ 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。

## II. 血小板サイズによる代表的疾患名一覧と診断フローチャート

表1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た代表的疾患名の一覧を示す。

図2に小型・正常大血小板を伴う先天性血小板減少症の, 図3に大型・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。

本学会雑誌に, 小型あるいは正常大血小板を伴う先天性血小板減少症<sup>1)</sup>, 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<sup>2)</sup>およびAMED研究班による新しい診断・登録・検体保存体制<sup>3)</sup>が掲載されているため, 参照されたい。

## III. 各疾患の概要

### 1. 小型血小板減少症

#### 1) Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) および X 連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT)<sup>4-13)</sup>

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 WAS である。WAS 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, 血便や出血斑を初発症状とすることが多い。血小板形態は基本的に小型で, 骨髄では巨核球の増加がない。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60例以上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) と WAS 遺伝子変異の同定が可能である。

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, WAS 遺伝子変異が同定されない症例では, 常染色体劣性 WAS (WIP 異常症) が疑われる。WIP 蛋白質は, WASP 蛋白質の安定化に重要な WASP 結合蛋白質であり, WIPF1 遺伝子変異の同定にて確定診断する。これまで WIP 異常症は世界で3家系報告されている。

また, 血小板減少の他に, 血管炎などの自己炎症性疾患の合併が重症である場合でかつ WASP 蛋白質発現が正常の場合, WASP の C 末に結合しアクチン重合化を司る Arp2/3 複合体の構成蛋白質 ARPC1B をコードする ARPC1B 遺伝子に変異を認める常染色体劣性遺伝形式の新病型が報告されている。

近年, 特徴的な血管炎による発疹, 自己炎症による高サイトカイン血症を合併し, CDC42 遺伝子の C 末にミスセンス変異を認める常染色体優性遺伝形式の新病型も報告されている。

表1 血小板サイズによる代表的な先天性血小板減少症の疾患分類 (文献1, 2より引用, 改訂)

疾患名	遺伝形式	遺伝子名	臨床的特徴
小型血小板性 (Small platelets)			
Wiskott-Aldrich 症候群 (Wiskott-Aldrich syndrome: WAS)	X, AR	<i>WAS, WIPF1, ARPC1B</i>	免疫不全, 湿疹, 血小板減少
X連鎖血小板減少症 (X-linked thrombocytopenia: XLT)	X	<i>WAS</i>	血小板減少のみ
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: CAMT)	AR	<i>MPL</i>	巨核球著減, 骨髄不全へ移行
橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症 (Congenital thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis: RUSAT)	AD	<i>HOXA11, MECOM</i>	橈骨尺骨癒合, 骨髄不全へ移行
橈骨欠損を伴う血小板減少症 (Thrombocytopenia with absent radii: TAR)	AR	<i>RBM8A</i>	橈骨欠損, 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: FPD-AML)	AD	<i>RUNX1</i>	AML/MDS へ移行
ETV6 関連常染色体優性遺伝性血小板減少症 (ETV6-related thrombocytopenia, Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 5: THC5)	AD	<i>ETV6</i>	血液悪性腫瘍へ移行
SRC 関連常染色体優性遺伝性血小板減少症 (SRC-related thrombocytopenia)	AD	<i>SRC</i>	骨髄線維症を合併
常染色体優性遺伝性血小板減少症 (Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 2: THC2)	AD	<i>ANKRD26</i>	GPIIa と α 顆粒減少, AML/MDS へ移行
チトクローム c 異常症 (Cytochrome c mutation)	AD	<i>CYCS</i>	巨核球アポトーシス亢進
大型あるいは巨大血小板性 (Large or giant platelets)			
MYH9 異常症 (MYH9 disorders)			
May-Hegglin 異常 Sebastian 症候群 Fechtner 症候群 Epstein 症候群	AD	<i>MYH9</i>	明瞭な白血球封入体 不明瞭な白血球封入体 Alport 症状を合併 Alport 症状を合併, 白血球封入体不明瞭
Bernard-Soulier 症候群 (Bernard-Soulier syndrome)	AR, AD	<i>GPIBA, GPIBB GP9</i>	リストセチン凝集欠如, 血小板 GPIIb/IX 発現欠損
DiGeorge / 口蓋心顔面症候群 (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome)	AD	<i>22q11.2 del (GPIBB)</i>	隣接遺伝子症候群, 心・顔面奇形
GPIIb/IIIa 異常症 (GPIIb/IIIa mutations)	AD	<i>ITGA2B, ITGB3</i>	GPIIb/IIIa 受容体の恒常的活性化
α-actinin-1 異常症 (ACTN1 mutations)	AD	<i>ACTN1</i>	血小板数低下は軽度
2B型 von Willebrand 病 (Type 2B von Willebrand disease)	AD	<i>vWF</i>	リストセチン凝集亢進
X連鎖大型血小板減少症 (X-linked macrothrombocytopenia)	X	<i>GATA1</i>	赤血球造血異常を合併
Paris-Trousseau/Jacobsen 症候群 (Paris-trousseau/Jacobsen syndrome)	AD	<i>11q23 del (FLI1)</i>	隣接遺伝子症候群, 巨大 α 顆粒, 精神遅滞・神経症状, 心奇形
Gray platelet 症候群 (Gray platelet syndrome)	AR	<i>NBEAL2</i>	低染色性 (灰色) 血小板
β1 tubulin 異常症 (TUBB1 mutations)	AD	<i>TUBB1</i>	微小管形成異常
脳室周囲異所性灰白質 (Periventricular heterotopia)	X	<i>FLNA</i>	脳形成異常, 精神遅滞・神経症状
CDC42 異常症 (Takenouchi-Kosaki disease)	AD	<i>CDC42</i>	精神発達遅滞, 免疫不全

注) X : X連鎖, AD : 常染色体優性, AR : 常染色体劣性

## 2. 正常大血小板減少症

### 1) 先天性無巨核球性血小板減少症 (Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: CAMT)<sup>14-18)</sup>

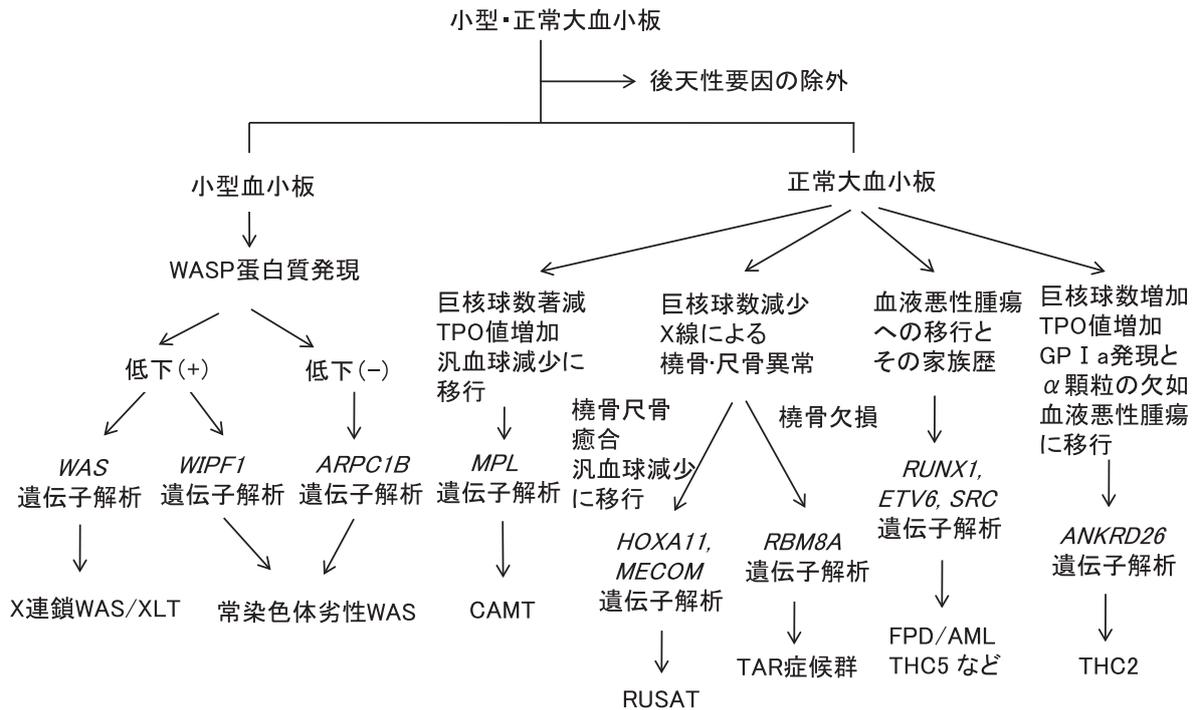
常染色体劣性遺伝形式をとり, 新生児期から乳児期より血小板減少があり, 巨核球が著減している。その後, 血小板, 白血球, 赤血球の3系統の骨髄造血不全が徐々に進行し再生不良性貧血様の病態となる。一部の症例で中枢神経系の奇形, 眼球異常などが報告されている。本疾患は thrombopoietin (TPO) 受容体である *MPL* 遺伝子異常が原因であり, 血清 TPO 値は高値となる。確定診断には *MPL* 遺伝子異常を同定する。*MPL* 遺伝子変異を有さない例での

病因は不明である。これまで世界で約 60 例の報告がある。

### 2) 橈骨尺骨癒合を伴う血小板減少症 (Congenital thrombocytopenia with radio-ulnar synostosis: RUSAT)<sup>19-22)</sup>

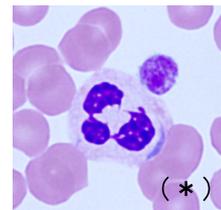
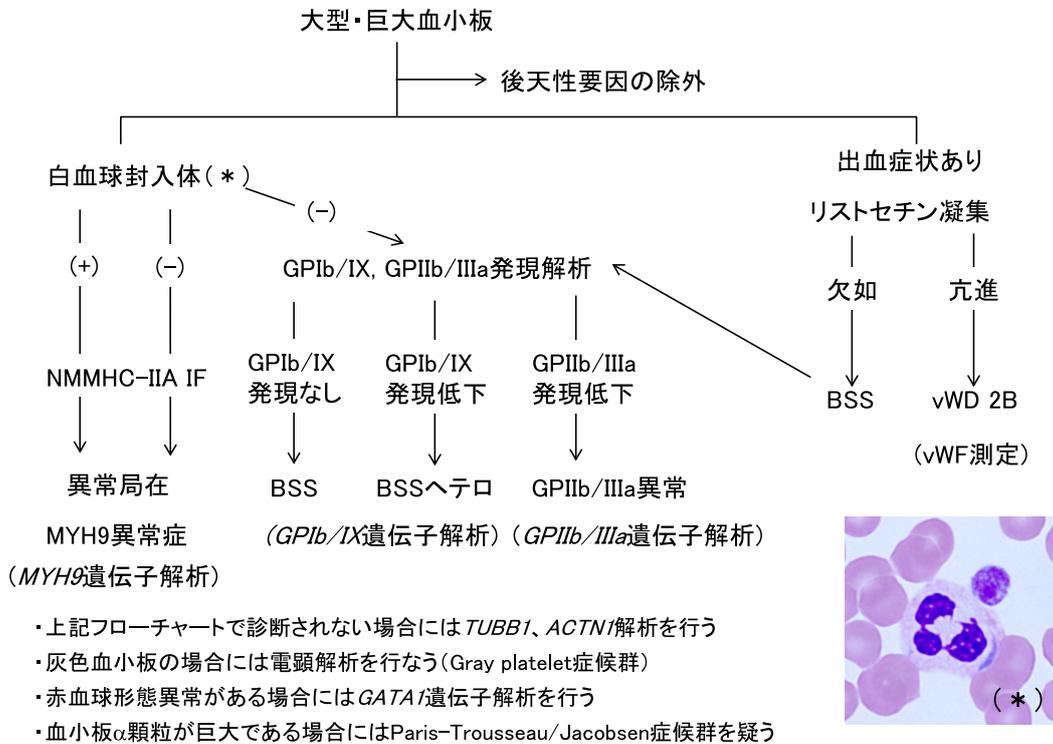
常染色体優性遺伝形式をとり, 新生児期から血小板減少があり, X線検査で近位側の橈骨尺骨癒合を伴うことが特徴である。骨髄巨核球は減少し, 経過とともに汎血球減少に進行する。ホメオボックス遺伝子群の一つである *HOXA11* 遺伝子異常が原因である。これまで世界で約 10 例の報告がある。

近年, 同様の臨床症状と経過を示しながら *HOXA11* 遺伝子異常のない症例において, 常染色体優性遺伝形式をと



・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CYCS 遺伝子解析を行う。

図2 小型・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



- ・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

図3 大型・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 (文献2より引用, 改訂)

り, *MECOM* 遺伝子異常を認める症例が報告されている。橈骨尺骨融合を伴い, 骨髄巨核球は減少し, 経過とともに汎血球減少が進行するが, 骨異常を伴わない症例やモザイク症例も存在することから, *MECOM* 遺伝子関連症候群という疾患概念が提唱されている。

### 3) 橈骨欠損を伴う血小板減少症 (Thrombocytopenia with absent radii: TAR 症候群)<sup>23)</sup>

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 プロセッ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 *RBM8A* (*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 *RBM8A* を含む1q21.1の微小欠失が見られ, 他の2症例には *RBM8A* 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 *RBM8A* 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。

### 4) 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: FPD-AML)<sup>24)</sup>

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AML/MDS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* 遺伝子変異が同定されており, これまで世界で約20家系の報告がある。長期的に血液悪性腫瘍を合併する可能性があるため, 注意深い経過観察が必須である。

### 5) ETV6-related thrombocytopenia (Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 5: THC5)<sup>25)</sup>

常染色体優性遺伝形式をとり, 血小板減少とともに血液悪性腫瘍を合併する症例が報告されており, *ETV6* 遺伝子変異が同定されている。長期的に血液悪性腫瘍を合併する可能性があるため, 注意深い経過観察が必須である。

### 6) SRC-related thrombocytopenia<sup>26)</sup>

常染色体優性遺伝形式をとり, 血小板減少とともに骨髄線維症を合併する症例が報告されており, *SRC* 遺伝子変異が同定されている。

### 7) 常染色体優性遺伝性血小板減少症 (Autosomal dominant thrombocytopenia, thrombocytopenia 2: THC2)<sup>27,28)</sup>

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 GPIa の発現と  $\alpha$  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TPO値は上昇する。その後のAML/MDS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。長期的に血液悪性腫瘍を合併する症例があるため, 長期的な経過観察が必須である。

### 8) チトクロームc異常症 (Cytochrome c mutation)<sup>29-31)</sup>

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 *CYCS* 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。これまで世界で数家系の報告がある。

## 3. 大型あるいは巨大血小板減少症

遺伝子検査の前に, 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。末梢血塗抹標本の検鏡による血小板, 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。白血球封入体の存在が明らかでない場合は, NMMHC-IIA 免疫染色に加え, フローサイトメトリー法で GPIb/IX と GPIIb/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 GPIIb/IIIa 異常症を鑑別する。低染色性(灰白)血小板を認める場合は Gray platelet 症候群, 血小板顆粒形態に異常(巨大 $\alpha$ 顆粒)を認める場合は Paris-Trousseau/Jacobsen 症候群, 赤血球の形態異常を合併する場合はX連鎖大型血小板減少症の可能性もある。これまでの先天性巨大血小板症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%)<sup>2)</sup>。

### 1) MYH9 異常症 (MYH9 disorders)<sup>32-34)</sup>

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 NMMHC-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。

確定診断した症例については長期的な経過観察を行い、腎専門医と連携して腎保護のための治療介入および耳鼻科医と連携して難聴の評価と管理を遅延することなく行うことが重要である。

## 2) Bernard-Soulier 症候群 (Bernard-Soulier syndrome: BSS)<sup>35,36)</sup>

Bernard-Soulier 症候群は常染色体劣性遺伝性疾患で、GPIb/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。

## 3) DiGeorge/口蓋心顔面症候群 (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome)<sup>37,38)</sup>

DiGeorge 症候群に代表される 22q11 欠失では欠失領域にある *GPIBB* 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。

## 4) GPIIb/IIIa 異常症 (*ITGA2B/ITGB3* mutations)<sup>39,40)</sup>

GPIIb/IIIa 複合体 (インテグリン  $\alpha$ IIb $\beta$ 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、常染色体性優性遺伝形式をとり、GPIIb/IIIa 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 GPIIb/IIIa 発現は低下し、活性化型 GPIIb/IIIa 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。

## 5) $\alpha$ -actinin-1 異常症 (*ACTN1* mutations)<sup>41,42)</sup>

*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  $\alpha$ -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エクソーム解析が行なわれ、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  $\mu$ 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。

## 6) 2B 型 von Willebrand 病 (Type 2B von Willebrand disease: Type 2B vWD)<sup>43)</sup>

2B 型 von Willebrand 病は、常染色体優性遺伝形式をとり、血小板 GPIb/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。

## 7) X 連鎖巨大血小板性血小板減少症 (X-linked macrothrombocytopenia)<sup>44)</sup>

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に X 連鎖性となり、標的遺伝子である *GPIBA*, *GPIBB*, *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。

## 8) Paris-Trousseau/Jacobsen 症候群 (Paris-Trousseau/Jacobsen syndrome)<sup>45,46)</sup>

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  $\alpha$  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。原因遺伝子変異としては、欠失領域に存在する転写因子 *FLII* のハプロ不全が同定されている。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。

## 9) Gray platelet 症候群 (Gray platelet syndrome: GPS)<sup>47-49)</sup>

Gray platelet 症候群は常染色体劣性遺伝形式をとり、血小板  $\alpha$  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低染色の血小板を認める。電顕解析では  $\alpha$  顆粒の無い特徴的形態異常が観察される。 $\alpha$  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。

10)  $\beta 1$  tubulin 異常症 (*TUBB1* mutations)<sup>50)</sup>

$\beta 1$ -tubulin は巨核球・血小板に特異的に発現し,  $\alpha$ -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。

11) 脳室周囲異所性灰白質 (Periventricular heterotopia: PH)<sup>51)</sup>

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。

12) *CDC42* 異常症<sup>52)</sup>

大型血小板を伴う血小板減少の他に, 精神発達遅滞や先天奇形を合併し, *CDC42* 遺伝子変異を有する Takenouchi-Kosaki 病が報告されている。

IV. 診断コンサルト先と本邦における血小板蛋白発現検査・遺伝子検査

遺伝子診断の対象症例については, 臨床所見を十分検討し, 専門医にコンサルトの上で決定することが望ましい。

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, 小型あるいは正常大の血小板減少症の場合は東北大学小児科を, 大型あるいは巨大血小板が見られる血小板

減少症の場合は岐阜医療科学大学を紹介する。

1. 小型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

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

2. 大型あるいは巨大血小板を有する血小板減少症

岐阜医療科学大学保健科学部 國島伸治

〒501-3892 岐阜県関市市平賀字長峰 795-1

E-mail: skunishima@u-gifu-ms.ac.jp

疾患レジストリ登録申込, 血小板蛋白発現解析および遺伝子解析依頼は, 下記 AMED 研究班ホームページの方法に従い, 上記担当者に症例の事前相談の上, 疾患レジストリ登録と解析依頼および検体送付を行う<sup>3)</sup>。国立成育医療研究センター内に中央診断事務局, レジストリ登録および検体保存のためのバイオバンクを設置している。図4に本邦における症例登録と疾患解析体制をまとめた。表2に既知遺伝子パネル解析の対象遺伝子群をまとめた。既知遺伝子パネル解析については国立成育医療研究センターおよびかずさ DNA 研究所が協力して実施している。また, 既知の遺伝子異常が見つからない症例においては, エクソーム解析による未知の原因遺伝子探索を主に国立成育医療研究センターおよび東北大学において実施している。

<https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/cancer/shindan.html>

国立成育医療研究センター血液内科 石黒 精

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 丁目 10-1

E-mail: ishiguro-a@ncchd.go.jp

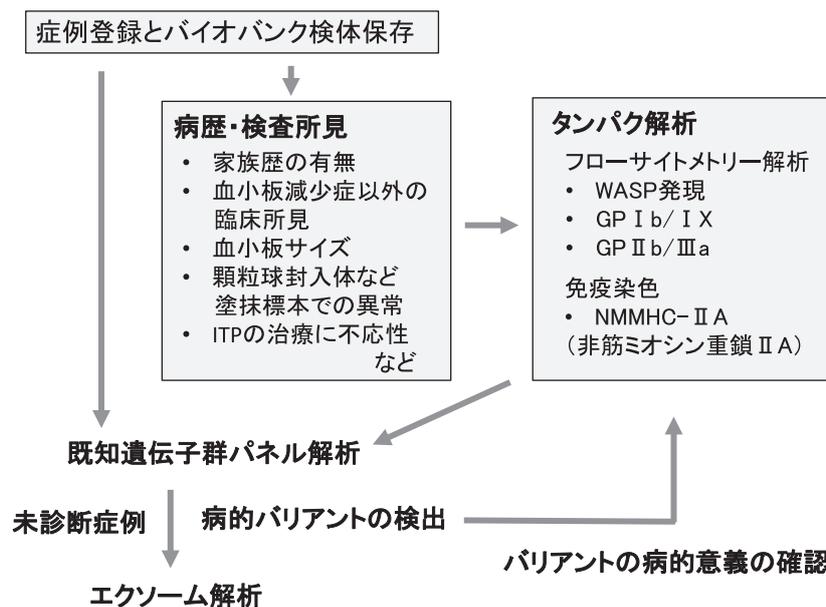


図4 本邦における先天性血小板減少症の症例登録と疾患解析体制 (文献3より引用, 改訂)

表2 既知遺伝子パネル解析の対象遺伝子群 (文献3より引用, 改訂)

<i>ABCG5</i>	<i>DIAPH1</i>	<i>GP6</i>	<i>NBEAL2</i>	<i>SRC</i>	<i>WAS</i>
<i>ABCG8</i>	<i>ETV6</i>	<i>GP9</i>	<i>ORAI1</i>	<i>STIM1</i>	<i>WDR1</i>
<i>ACTN1</i>	<i>FLII</i>	<i>HOXA11</i>	<i>PRKACG</i>	<i>THPO</i>	<i>WIPF1</i>
<i>ANKRD18A</i>	<i>FLNA</i>	<i>ITGA2B</i>	<i>RBM8A</i>	<i>TLN1</i>	<i>ADAP1</i>
<i>ANKRD26</i>	<i>FYB1</i>	<i>ITGB3</i>	<i>PHOA</i>	<i>TPM4</i>	<i>GNE</i>
<i>ARFGEF2</i>	<i>GATA1</i>	<i>MECOM</i>	<i>RUNX1</i>	<i>TRPM7</i>	<i>PTPRJ</i>
<i>ARPC1B</i>	<i>GFI1B</i>	<i>MPIG6B</i>	<i>SALL4</i>	<i>TUBB1</i>	
<i>CDC25C</i>	<i>GNAS</i>	<i>MPL</i>	<i>SLFN14</i>	<i>VIPAS39</i>	
<i>CDC42</i>	<i>GP1BA</i>	<i>MYH9</i>	<i>SPTA1</i>	<i>VPS33B</i>	
<i>CYCS</i>	<i>GP1BB</i>	<i>MYL9</i>	<i>SPTB</i>	<i>VWF</i>	

## V. 治療方針および長期フォローアップ

一般的に、血小板減少が産生障害に基づいている場合は、血小板数低下に伴う易出血性が強い場合に限り、血小板輸血が考慮される。各疾患および各症例により治療対象となる症状が異なるため、臨床所見を評価の上、対症療法を行っていくべきである。

WAS および XLT に対する根治療法としては、同種造血幹細胞移植が検討されるが、その適応と移植時期については各症例の臨床経過を総合的に判断して決定する<sup>4-13)</sup>。また、汎血球減少が進行する先天性無巨核球性血小板減少症においても同種造血幹細胞移植が検討される<sup>14-18)</sup>。

MYH9 異常症における腎障害の進行に対しては、ACE 阻害剤などの併用による腎保護および高血圧のコントロールを必要とする場合が多く、進行性の腎不全に対しては腎移植が検討される<sup>32-34)</sup>。

MYH9 異常症における腎障害や難聴の憎悪のリスク、RUNX1, ANKRD26, ETV6, SRC 異常症における長期的な AML/MDS や固形腫瘍合併のリスクから、無治療経過観察が可能であっても長期的なフォローアップは必須である。

## VI. 終わりに

本疾患群は、慢性・治療抵抗性 ITP の約 10% 程度に存在すると推測され、ITP として管理されている症例も存在すると考えられる。本診療ガイドが、先天性血小板減少症・異常症の鑑別診断と適切な治療法の選択に貢献できれば幸いである。

## 謝 辞

本診療ガイドは、AMED 難治性疾患実用化研究事業「先天性血小板減少症の診断体制・レジストリ・生体試料収集体制の確立 (主任: 石黒精)」の支援を受けている。研究分担者のかずさ DNA 研究所ゲノム事業推進部の小原収先生、国立成育医療研究センターの松原洋一先生、要匡先

生、秦健一郎先生、今留謙一先生、内山徹先生に感謝致します。

共著者の石黒精について、次の通り利益相反がある。それ以外の著者についてはなし。中外製薬およびファイザー社から研究費を得ている。

本稿は日本小児血液・がん学会診療ガイドライン委員会の承認および同学会パブリックコメントを得ている。

## 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. 日小児血がん会誌 50: 186-191, 2013.
- 2) 國島伸治: 先天性巨大血小板症の鑑別診断. 日小児血がん会誌 49: 382-386, 2012.
- 3) 石黒精, 内山徹, 國島伸治: 先天性血小板減少症・異常症の新しい診断・登録・検体保存体制. 日小児血がん会誌 57: 227-234, 2020.
- 4) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態—最近の知見から—。日臨免疫会誌 28: 140-147, 2005.
- 5) 笹原洋二: Wiskott-Aldrich 症候群の分子病態における WIP の役割. 日小児血液会誌 21: 141-150, 2007.
- 6) Imai K, Morio T, Zhu Y, et al: Clinical course of patients with WASP gene mutations. Blood 103: 456-464, 2004.
- 7) Albert MH, Bittner TC, Nonoyama S, et al: X-linked thrombocytopenia (XLT) due to WASP mutation: clinical characteristics, long-term outcome, and treatment options. Blood 115: 3231-3238, 2010.
- 8) Sasahara Y, Rachid R, Byrne MJ, et al: Mechanism of recruitment of WASP to the immunological synapse and of its activation following TCR ligation. Mol Cell 10: 1269-1281, 2002.
- 9) de la Fuente MA, Sasahara Y, Calamito M, et al: WIP is a chaperone for Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP). Proc Natl Acad Sci USA 104: 926-931, 2007.
- 10) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al: A novel primary immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. J Exp Med 209: 29-34, 2012.
- 11) Schwinger W, Urban C, Urleich R, et al: The phenotype and treatment of WIP deficiency: literature synopsis and review of a patient with pre-transplant serial donor lymphocyte infusions to eliminate CMV. Front Immunol 9: 2554-2560, 2018.
- 12) Kahr WHA, Pluthero FG, Elkadri A, et al: Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. Nat Commun 8: 14816-14829, 2017.
- 13) Lam MT, Coppola S, Krumbach OHF, et al: A novel disorder involving dyshematopoiesis, inflammation, and HLH due to aberrant CDC42 function. J Exp Med 216: 2778-2799, 2019.
- 14) Ihara K, Ishii E, Eguchi M, et al: Identification of mutation in the c-mpl gene in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia.

- Proc Natl Acad Sci USA 91: 3131–3136, 1999.
- 15) Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, et al: c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 97: 139–146, 2001.
  - 16) Ballmaier M, Germeshausen M: Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 146: 3–16, 2009.
  - 17) Ballmaier M, Germeshausen M: Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 37: 673–681, 2011.
  - 18) Geddis AE: Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 57: 199–203, 2011.
  - 19) Thompson AA, Nguyen LT: Amegakaryocytic thrombocytopenia and radio-ulnar synostosis are associated with HOXA11 mutation. *Nat Genet* 26: 397–398, 2000.
  - 20) Niihori T, Ouchi-Uchiyama M, Sasahara Y, et al: Mutations in MECOM, encoding oncoprotein EVII, cause radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 97: 848–854, 2015.
  - 21) Germeshausen M, Ancruff P, Estrada J, et al: Mecom-associated syndrome: a heterogenous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv* 2: 586–596, 2018.
  - 22) Osumi T, Tsujimoto S, Nakabayashi K, et al: Somatic MECOM mosaicism in a patient with congenital bone marrow failure without a radial abnormality. *Pediatr Blood Cancer* 65: e26959, 2018.
  - 23) Albers CA, Paul DS, Schulze H, 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.
  - 24) Owen CJ, Toze CL, Koochin A, et al: Five new pedigrees with inherited RUNX1 mutations causing familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancy. *Blood* 112: 4639–4645, 2008.
  - 25) Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al: Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet* 47: 180–185, 2015.
  - 26) Turro E, Greene D, Wijgaerts A, et al: A dominant gain-of-function mutation in universal tyrosine kinase SRC causes thrombocytopenia, myelofibrosis, bleeding and bone pathologies. *Sci Transl Med* 8: 328–330, 2016.
  - 27) Pippucci T, Savoia A, Perrotta S, 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.
  - 28) Noris P, Perrotta S, Seri M, 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.
  - 29) Morison IM, Cramer Bordé EM, Cheesman EJ, et al: A mutation of human cytochrome c enhances the intrinsic apoptotic pathway but causes only thrombocytopenia. *Nat Genet* 40: 387–389, 2008.
  - 30) Bordé EC, Ouzegdouh Y, Ledgerwood EC, et al: Congenital thrombocytopenia and cytochrome c mutation: a matter of birth and death. *Semin Thromb Hemost* 37: 664–672, 2011.
  - 31) Uchiyama Y, Yanagisawa K, Kunishima S, et al: A novel CYCS mutation in the  $\alpha$ -helix of the CYCS C-terminal domain causes non-syndromic thrombocytopenia. *Clin Genet* 94: 548–553, 2018.
  - 32) Kunishima S, Saito H: Advances in the understanding of MYH9 disorders. *Curr Opin Hematol* 17: 405–410, 2010.
  - 33) Tanaka M, Miki S, Saita H, et al: Renin-angiotensin system blockade therapy for early renal involvement in MYH9-related disease with an E1841K mutation. *Intern Med* 58: 2983–2988, 2019.
  - 34) Teshirogi S, Muratsu J, Kasahara H, et al: Two cases of the MYH9 disorder Fechtner syndrome diagnosed from observation of peripheral blood cells before end-stage renal failure. *Case Rep Nephrol* 2019: 5149762, 2019.
  - 35) Kunishima S, Kamiya T, Saito H: Genetic abnormalities of Bernard-Soulier syndrome. *Int J Hematol* 76: 319–327, 2002.
  - 36) Berndt MC, Andrews RK: Bernard-Soulier syndrome. *Haematologica* 96: 355–359, 2011.
  - 37) Rawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E, et al: Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 143: 277–278, 2003.
  - 38) Pallotta R, Evangelista V, Margaglione M, et al: Macrothrombocytopenia in velocardiofacial syndrome. *J Thromb Haemost* 3: 601–603, 2005.
  - 39) Kunishima S, Kashiwagi H, Otsu M, et al: Heterozygous ITGA2B R995W mutation inducing constitutive activation of the  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 receptor affects proplatelet formation and causes congenital macrothrombocytopenia. *Blood* 117: 5479–5484, 2011.
  - 40) Nurden AT, Fiore M, Nurden P, 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.
  - 41) Kunishima S, Okuno Y, Yoshida K, et al: ACTN1 mutations cause congenital macrothrombocytopenia. *Am J Hum Genet* 92: 431–438, 2013.
  - 42) Vincenot A, Saultier P, Kunishima S, et al: Novel ACTN1 variants in cases of thrombocytopenia. *Hum Mutat* 40: 2258–2269, 2019.
  - 43) Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, 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.
  - 44) Nichols KE, Crispino JD, Poncz M, et al: Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. *Nat Genet* 24: 266–270, 2000.
  - 45) Favier R, Jondeau K, Boutard P, et al: Paris-Trousseau syndrome: clinical, hematological, molecular data of ten new cases. *Thromb Haemost* 90: 893–897, 2003.

- 46) Ichimiya Y, Wada Y, Kunishima S, et al: 11q23 deletion syndrome (Jacobsen syndrome) with severe bleeding: a case report. *J Med Case Rep* 12: 3, 2018.
- 47) Gunay-Aygun M, Falik-Zaccai TC, Vilboux T, et al: NBEAL2 is mutated in gray platelet syndrome and is required for biogenesis of platelet  $\alpha$ -granules. *Nat Genet* 43: 732–734, 2011.
- 48) Albers CA, Cvejic A, Favier R, et al: Exome sequencing identifies NBEAL2 as the causative gene for gray platelet syndrome. *Nat Genet* 43: 735–737, 2011.
- 49) Kahr WH, Hinckley J, Li L, et al: Mutations in NBEAL2, encoding a BEACH protein, cause gray platelet syndrome. *Nat Genet* 43: 738–740, 2011.
- 50) Kunishima S, Kobayashi R, Itoh TJ, et al: Mutation of the  $\beta$ 1-tubulin gene associated with congenital macrothrombocytopenia affecting microtubule assembly. *Blood* 113: 458–461, 2009.
- 51) Nurden P, Debili N, Coupry I, et al: Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood* 118: 5928–5937, 2011.
- 52) Takenouchi T, Kosaki R, Niizuma T, et al: Macrothrombocytopenia and developmental delay with a de novo CDC42 mutation: Yet another locus for thrombocytopenia and developmental delay. *Am J Med Genet A* 167: 2822–2825, 2015.