

3. 血小板減少・増多

菊川 昌幸

要約 高齢者における血小板数は、生理的に若年者と変わらない。しかし、高齢者における日常診療で、血小板減少あるいは増加といった病的な変化はよく認められる所見である。その原因は、無治療でいいものから早急に診断・治療が必要なものまで多岐に及ぶ。今回は、血小板数に影響を及ぼす疾患について記載した。

Key words : 血小板減少, 血小板増加, 高齢者, ITP, DIC

(日老医誌 2014; 51: 526-530)

はじめに

加齢に伴う血小板数は、加齢とともに減少する赤血球数とは対照的に骨髄造血細胞の減少にも関わらず変化しない。しかしながら、臨床的に血小板数の増減をきたす疾患は多い(表1)。その治療の必要性に関しては、重篤な合併症を引き起こすか否かがポイントとなる。

高齢者における血小板減少は、健診等のスクリーニングで気づかれる以外に、四肢や体幹の斑状出血や点状出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜出血、下血などで気づかれることが多い。一般的に皮膚、粘膜の点状出血では血小板・血管壁の異常が、臓器や関節内などの深部出血では凝固線溶因子の異常が考えられる。その原因として、汎発性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation: DIC)のように放置すれば深部出血(脳内出血や、肺出血、消化管出血など)により重篤な病態に移行する可能性がある疾患もあるため注意が必要である。

一方、血小板増加症は、血栓症などの症状を発症しない限り、無症状のことが多く、末梢血のスクリーニング検査にて発見されることが多い。

血小板数の増減が認められた際は、スクリーニング検査として、血算の再検、末梢血血液標本の観察、プロトビン時間(PT: 外因系凝固因子のスクリーニング)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT: 内因系凝固因子のスクリーニング)、フィブリノゲン/フィブリン分解産物(FDP)、安定化フィブリン分解産物(Dダイマー)

などを行う。

ここでは、高齢者でよく遭遇する血小板数の増減をきたす疾患について解説する。ただし、急性骨髄性白血病や、骨髄異形成症候群、本態性血小板血症などの造血器腫瘍に伴うものはここでは割愛する。

血小板数の減少をきたす疾患

①薬剤による血小板減少

薬剤による血小板減少は、多剤を内服していることが多い高齢者では頻度が高い。薬剤の投与により惹起される血小板減少症は、免疫学的な機序を介した末梢血での血小板の消費や破壊による血小板寿命の短縮や、骨髄抑制による血小板産生低下によるものが多い。薬剤投与後、6~10日後に血小板減少をきたすことが多い。

特に制酸剤(H₂ blocker, proton pump inhibitor)、抗結核薬、抗生剤などの使用でよく遭遇することが多いが、どのような薬剤でもその原因となり得るため、最低限必要なもの以外はすべて投与を中止する。中止後速やかに改善するケースがほとんどだが、重度の場合では副腎ステロイド投与、γグロブリン大量療法、輸血なども考慮する。

②特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)

ITPは、他の基礎疾患や薬剤などの血小板減少の原因が除外できているにもかかわらず、免疫学的な機序によって血小板の破壊が亢進している後天性血小板減少症である。ITPでは、貧血や白血球減少は来さず、骨髄巨核球数は正常あるいは増加する。慢性ITPは従来成人女性に多いとされたが、近年の調査で60~80歳の高

表1 血小板数の減少・増加をきたす疾患

血小板減少の原因	血小板増加の原因
免疫学的機序	骨髄増殖性疾患
薬剤起因性	本態性血小板増加症
特発性血小板減少性紫斑病	慢性骨髄性白血病
ヘパリン起因性血小板減少症	真性多血症
SLEなどの膠原病	原発性骨髄線維症
血管内皮細胞障害	反応性血小板増加
血栓性血小板減少性紫斑病	急性出血
溶血性尿毒症症候群	慢性出血（鉄欠乏性貧血）
血小板消費亢進	慢性炎症
汎発性血管内凝固症候群	悪性腫瘍
血小板産生能の低下	脾臓摘出後
悪性腫瘍の骨髄浸潤	血小板減少からの回復期
再生不良性貧血	運動
急性白血病や骨髄異形成症候群	
巨赤芽球性貧血	
放射線療法, 抗癌剤	
血小板分布異常	
肝機能障害に伴う脾機能亢進	
その他	
偽性血小板減少	
人工弁, 人工血管	
大量保存血輸血	

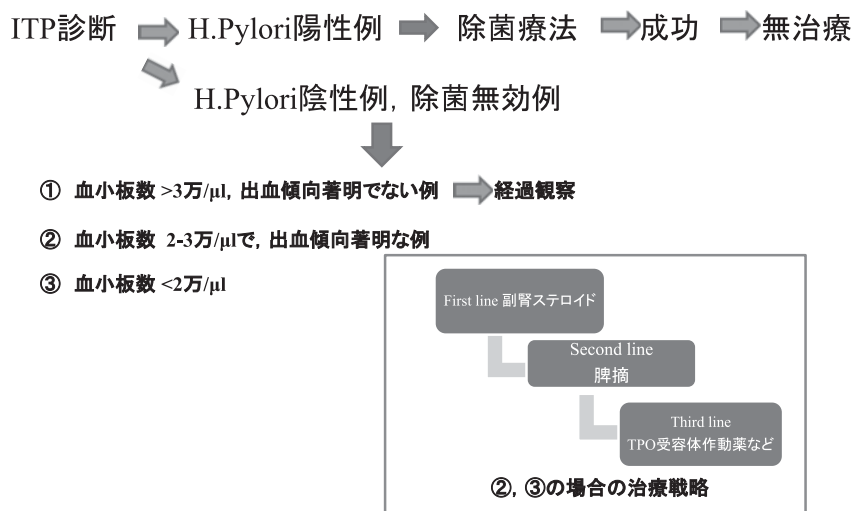
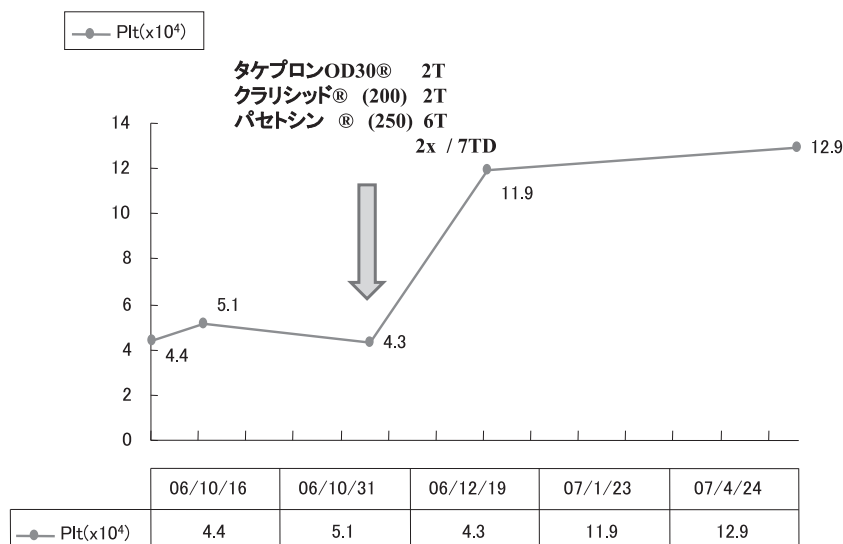


図1 「成人ITP治療の参照ガイド2012年版」より

年齢（性差なし）にも発症のピークがあることが判明した¹⁾。また、高齢者では多くの薬剤を内服していることもあり、初期には薬剤性血小板減少症との鑑別は困難なことも多い。血小板関連IgG（platelet-associated IgG：PA-IgG）はITPでは上昇していることが多く診断の参考にはなるが、PA-IgGは血小板に結合した非特異的なIgGも測定しているため他の血小板減少症でも増加していることが多く、その疾患特異度は低い。

ITP治療の流れを図1に示す²⁾。まずはH. pylori感染陽性の場合には緊急の場合を除き、試みるべきである。除菌成功例において60～70%において血小板増加が認められる²⁾。実際にH. pylori除菌にて軽快した症例の臨床経過を示す（図2）。その他の治療として、副腎ステロイド、脾臓摘出術、TPO受容体作動薬などがある。しかしTPO受容体作動薬を使用する際には、副作用である血栓症や骨髄でのレチクリン線維の増生を避けるた



PA-IgG: 06/10/17 63.0

糞便中H.pylori抗原 06/12/19 陽性 07/3/6(除菌後)陰性

図2 H.pylori 除菌成功例の臨床経過

め、血小板数は正常値まで回復させる必要はなく、出血がコントロールされる程度または3~5万/ μ l程度にすべきである³⁾。

③偽性血小板減少

重度の血小板減少があるにもかかわらず、出血傾向を生じない場合は偽性血小板減少を疑う。これは採血スピッツに含まれるEDTA-2Kに、依存性の抗体により血小板凝集塊が形成され、自動血球計算器にて白血球とカウントされてしまうため、見かけ上血小板数が減少するものである。末梢血血液標本にて血小板凝集塊がないか確認することが重要である。もちろん治療は不要である。

④汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)

汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、さまざまな基礎疾患の存在下に凝固系が活性化され、全身の細小血管内に血栓が形成され、さらに血小板、凝固因子の消費性低下、線溶活性化により著明な出血傾向を来す。血栓形成と出血という相反する病態を呈する。

高齢者では、もともと全身の動脈硬化による血栓防御機構の破綻と、フィブリノゲンなどの凝固因子の増加、凝固阻止因子であるアンチトロンビンIII (antithrombinIII: ATIII) の低下による凝固線溶能の変化により血栓が形成されやすい。さらにDICの基礎疾患となる白血病、悪性リンパ腫などの造血器悪性疾患、敗血症、肺炎などの重症感染症、悪性腫瘍、循環不全などの頻度

が高いため、DICの発症頻度は高い。

高齢者では一旦DICが発症すると致死率が極めて高いため、早期の診断、早期の治療がとくに重要である。

高齢者におけるDICの診断は、広く用いられている厚生省DIC診断基準(1988年改訂版)を用いる(表2)。診断時に注意すべき点として、プロトロンビン時間(prothrombin time: PT)の延長は特異性が低いこと(肝不全では延長していることが多い)や、敗血症や悪性腫瘍におけるDICではフィブリノゲンが低下しにくいこと(急性相反応物質として上昇するため)より、早期DICの診断が難しく治療開始が遅れてしまう危険性がある。また高齢者では、心房細動や深部静脈血栓症などの合併が多いため、フィブリノゲン/フィブリン分解産物(fibrinogen/fibrin degradation products: FDP)、安定化フィブリン分解産物(Dダイマー)、トロンビン-アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex: TAT)などがすでに高値であることも稀ではない。そのため、DICとして診断し治療すべきか判断に悩む症例も多い⁴⁾。したがって、初診時や入院時には凝血学的検査を施行し、その経時的な検査値の推移を観察することが重要である。とくに、FDPの増加、急激な血小板減少に注目し、これらが見られる場合には、臓器障害の出現の前に早期より治療を開始することが重要である。

治療は、まずはDICの基礎疾患の治療を十分に行う。それと同時に、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリノイドを用いた抗凝固療法、ATIII濃縮製剤、合成プ

表2 厚生省 DIC 診断基準 (1988 年度改訂版)

	1 点	2 点	3 点
基礎疾患	あり		
出血症状	あり		
臓器障害	あり		
FDP 値 ($\mu\text{g/ml}$)	$10 \leq < 20$	$20 \leq < 40$	$40 \leq$
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	$120 \geq > 80$	$80 \geq > 50$	$50 \geq$
フィブリノゲン (mg/dl)	$150 \geq > 100$	$100 \geq$	
PT 時間比	$1.25 \geq > 1.67$	$1.67 \geq$	
DIC 診断	7 点以上 DIC (白血病群では血小板数, 出血傾向を除き, 4 点以上)		

ロテアーゼ阻害剤, 消費された血小板や凝固因子などの補充療法, 循環動態の安定化やアシドーシスの補正などを行う。

⑤その他の血小板減少症

肝機能障害による脾機能亢進に伴う血小板減少や, 悪性腫瘍の骨髄浸潤, 急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群による血小板減少などがある。その他まれな疾患であるが, 溶血性尿毒症症候群, ADAMTS13 活性の低下を認めれば血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenia purpura : TTP) を, ヘパリン投与下での血小板減少症の出現ではヘパリン起因性血小板減少症なども念頭に置くべきである。

血小板数の増加をきたす疾患

血小板数が $40 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以上を血小板増加症とすることが多い。その原因として本態性血小板血症に代表される骨髄増殖性疾患に伴う血小板増加症と, 反応性血小板増加症に大別される (表1)。

反応性血小板増加症では $100 \text{ 万}/\mu\text{l}$ を超えることは少なく, その原因として急性出血や慢性出血 (鉄欠乏性貧血), 慢性炎症性疾患, 慢性感染症, 悪性腫瘍, 脾臓摘出後などがある。

臨床的には, 慢性出血による反応性血小板増加症は頻度が高いため, 何らかの出血を引き起こす疾患を念頭に置き, 原疾患の検索を行うことが重要である。

治療は, 反応性血小板増加症では血栓症はほとんど見られないため, 経過観察でほとんどが問題ないと思われる。

以上, 高齢者の日常診療において血小板の減少, 増加を見た際に鑑別すべき疾患について解説した。診断を誤ると, 重篤な病態に移行する可能性のある疾患も存在するため血液専門医とも連携をとりながら, 早急な診断・治療にあたることが重要である。

文 献

- 1) 富山佳昭 : 特発性血小板減少性紫斑病. 臨床血液 2008; 49: 1298-1305.
- 2) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 桑名正隆, 富山佳昭, 村田 満 : 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. 臨床血液 2012; 53: 433-442.
- 3) 富山佳昭 : 免疫性血小板減少性紫斑病. 血液疾患 最新の治療 2014-2016 (直江知樹, 小澤敬也, 中尾眞二編), 南江堂, 東京, 2014, p221-224.
- 4) 菊川昌幸, 岩本俊彦 : 汎発性血管内凝固症候群. 高齢者診療マニュアル (林 泰史, 大内尉義, 上島国利, 鳥羽研二編), メジカルビュー社, 東京, 2009, p202-203.

理解を深める問題

問題 1. 血小板が増加する疾患として正しいものを 2 つ 選べ。

- a 溶血性尿毒症症候群
- b 慢性出血
- c 巨赤芽球性貧血
- d 人工弁
- e 脾臓摘出後

問題 2. 血小板が減少する疾患として正しいものを 3 つ 選べ。

- a 慢性炎症
- b 肝硬変
- c 全身性エリテマトーデス
- d 鉄欠乏性貧血
- e 溶血性尿毒症症候群

問題3. 汎発性血管内凝固症候群について正しいものを1つ選べ.

- a 高齢者のDICはまれである.
- b ヘパリンの抗凝固作用は ATIII 非依存性である.
- c ヘパリノイドは抗 Xa 活性/抗トロンビン活性比が高い.
- d メシル酸ガベキサートは高カリウム血症の副作用に注意する.
- e DIC 治療中に血小板輸血は禁忌である.

問題4. 特発性血小板減少性紫斑病について正しいものを2つ選べ.

- a 血管内皮細胞の障害により引き起こされる.
- b 血小板関連 IgG (platelet-associated IgG : PA-IgG) の疾患特異度は高い.
- c 治療には、まず緊急時を除き H. pylori 除菌療法が推奨される.
- d H. pylori 除菌成功例では、20% 程度の症例に血小板増加が認められる.
- e TPO 受容体作動薬には、血栓症のリスクがある.