

わが国における先天性血小板機能異常症の実態

京都大学医学部第一内科

安 永 幸二郎

わが国における先天性血小板機能異常症患者の実態に関しては、その診断基準が十分に確立されていなかったこともあって、今日まで本格的な調査は行なわれなかった。本研究は一定の基準のもとに全国調査を実施して本症患者の実態を把握するとともに、その調査成績を本症の診断基準の確立に資せんとするものである。

I 調査方法

まず全国の主要病院、主要研究機関の合計 1,821 施設、2,796 機関（200 床以上の病院 1,311、200 床以下の小児慢性疾患指定医療機関 412、大学医学部および歯学部教室 932 1971 年の血友病患者実態調査報告機関 141）に第一次アンケートを発送し、本症患者の有無につき回答を依頼し、本症患者ありと回答をうけた 110 施設に調査カードを送付した（図 1）調査カードの集計成績を、同時に行なわれた血友病ならびに類縁疾患患者の実態調査（吉田ら）の成績とも比較した。この調査結果と、われわれの教室におけるこれまでの検査成績を中心にして、本症の診断基準を設定し、その際 Ulutin（1976）、Hardisty（1975）、Holmsen（1972）ら代表的な血小板学者の診断基準を参考とした。

II 調査成績

1. 患者数

調査カードが記載されて返送されたのは 69 施設、195 枚であった。このうち、特発性血小板減少性紫斑病、Kasabach-Meritt 症候群など、後天的な血小板減少症ないし血小板機能異常の患者が 9 例あり、また先天性血小板機能異常患者で重複して報告されたものが、19 枚あったから、これらを除くと患者の総数は 162 例であった。この例数は、同時に実施された血友病ならびに類縁疾患患者の実態調査における血友病患者（血友病 A、血友病 B および型不明の血友病を含む）2,723 例の 5.9%、Von Willebrand 病患者 280 例の 57.9% にあたり、第Ⅷ、第Ⅸ因子以外の凝固因子（第Ⅰ、第Ⅱ、第Ⅴ、第Ⅵ、第Ⅹ、第Ⅺ、第Ⅻ、第ⅩⅢ因子）の先天性欠乏症患者の合計 169 例にほぼ匹敵するものであった（表 1）。

2. 性別

162例の患者の性別は、男女とも81例で、全く差がなかった。(表5)

3. 死亡率および生存患者数

162例のうち患者の死亡が確認されたものは11例(6.8%)で、一応生存とした151例のうちには不明のものが41例あって、生存が確認されたのは110例であった。上記の死亡率は、血友病ならびに類縁疾患患者総数3,193例中死亡141例(4.4%)にくらべると若干高目であった(表2)。

4. 年齢分布

生存が明らかな110例の年齢分布をみると、1才未満はなく、1~5才19例、6~10才28例、11~15才23例、16~20才9例、21~25才13例、26~30才12例、31~35才1例、36~40才3例、41才以上2例で、6~10才がもっとも多く、25.5%と約1/4、15才未満が63.6%と約3/5を占め、30才未満では95.5%に達した(図2)。

5. 初診時年齢の分布

初診時の年齢の記載がある156例について、その分布をみると、0~4才71例(45.5%)、5~9才32例(20.5%)、10~14才16例(10.3%)、15~19才12例(7.7%)、20~24才12例(7.7%)、25~29才6例(3.8%)、30~34才4例(2.6%)、35~39才はなく、40~49才2例(1.3%)、50~59才1例(0.6%)で、0~9才で66%(約3/5)を占めた(図3)。

6. 同胞における患者の発現

同胞に同様の出血患者が出現しているか、本人のみの単独発性かについての記載がある135例のうち、不明を除いた119例についてみると、同胞出現は38例(31.9%)にみられた(表6)。

7. 血族結婚の有無

血族結婚の有無について、記載のある132例についてみると、血族結婚は34例(25.8%)と約1/4に認められた(表7)。

8. 出血症状

出血症状について記載のある147例のうち、出血症状のないものは4例(2.7%)にすぎず、143例(97.3%)に何らかの出血症状が認められている。出血部位については、点状皮下出血94例(63.9%)、斑状皮下出血90例(61.2%)で、紫斑としてまとめれば、123例(83.7%)に達し、鼻出血の104例(70.7%)、口腔内出血の48例(32.7%)

%)の順につづいており、これらが三大出血症状を呈した。以下吐血ないし下血26例(17.7%)、創傷出血26例(17.7%)、性器出血は女性76例中12例(15.8%)、抜歯後出血21例(14.3%)、手術後出血4例(2.7%)、頭蓋内出血3例(2.0%)、その他の出血4例(2.7%)となっている(表3)。

9. 病型分類別患者数

本症の病型については、名称や分類など十分確立されているとはいえないが、一応次の如く分けることができる。1)血小板無力症(Thrombasthenia)、2)本態性アトロンビア(Essential athrombia)、3)ベルナル・スーリエ症候群(Bernard-Soulier's syndrome)、4)アスピリン様障害(Aspirin-like defect)、5)ストレージプール病(Storage pool disease)、6)コラゲン粘着異常症(Abnormality of adhesion to collagen)。そして慣用される同義語としては、2)にはアトロンビア(Athrombia)、3)には大血小板性血小板障害症(Macrothrombocytic thrombocytopathia)、4)には原発性血小板障害症(Primary thrombopathy)、ポーツマス症候群(Portsmouth syndrome)、血小板放出異常症などがある。

調査カードに記載された162例の診断名は表4に示したごとくであったが、筆者がそれぞれの検査所見から上記の病型に分類しなおすと表5のごとくとなり、血小板無力症は98例(60.5%)、本態性アトロンビアは30例(18.5%)、ベルナル・スーリエ症候群は16例(9.9%)、アスピリン様障害及びストレージ・プール病はそれぞれ4例(2.5%)、病型不明のもの10例(6.2%)で、コラゲン粘着異常症の報告はなかった。

この分類における血小板無力症と本態性アトロンビアの鑑別は、血餅退縮の成績に基づき、血餅退縮が正常なものを本態性アトロンビア、欠如ないし低下しているものを血小板無力症としたが、それぞれのADP凝集をみると、正常なものはいずれにもなく、欠如しているものと低下しているものの割合は、血小板無力症の方で欠如しているものが多かったが、本態性アトロンビアでも欠如しているものは低下しているものよりもむしろ多かった。すなわち、ADP凝集の態度と血餅退縮の態度は必ずしも平行しなかった(表8)。

10. 検査所見

1) 血小板無力症

出血時間の延長、血小板数正常、血餅退縮の欠如ないし低下、ガラスへの血小板粘着の欠如ないし低下、ADPおよびコラゲン凝集の欠如ないし低下はほとんど全例にみられ、血小板形態正常、血小板第3因子利用能(availability)低下及びウシ、フィブリ

ノゲン凝集は大部分の症例にみられた。リストセチン凝集も異常を呈するものがあった(表9)。

2) 本態性アトロンピア

血小板無力症とほとんど同様の傾向を示したが、血餅退縮のみが正常であった(表10)。

3) ベルナル、スーリエ症候群

出血時間の延長、大型血小板の出現、ADP凝集正常、ウシ、フィブリノゲン及びリストセチン凝集の欠如ないし低下は全例にみられ、血小板減少は約 $\frac{2}{3}$ の症例にみられた。血餅退縮やコラゲン凝集は正常なものも多く、ガラスへの血小板粘着と血小板第3因子利用能は低下するものが多かった(表11)。

4) アスピリン様障害

例数が少ないため十分な結論は得がたいが、出血時間の延長、血小板数および血小板形態正常、ADP凝集正常で、ガラスへの血小板粘着およびコラゲン凝集の欠如ないし低下血小板第3因子利用能の低下などの所見を呈した(表12)。

5) ストレージ・プール病

アスピリン様障害とはほぼ同様の所見を呈したが、4例中1例は血小板ADPの低下が確認され、2例は白皮症との合併(Hermansky-Pudlak 症候群)、1例はWiscott-Aldrich 症候群の存在によって本症と診断された(表13)。

6) 病型不明の血小板機能異常症

出血時間の延長、血小板数、血小板形態、血餅退縮正常で、ガラスへの血小板粘着低下等があつて、血小板凝集の解析が十分行なわれていないものが大部分であったが、1例にADP凝集が低下して、コラゲン、エピネフリン、リストセチン凝集は正常の症例があつた(表14)。

III 総 括

主要病院、研究所2,796機関に依頼して、わが国における先天性血小板機能異常症の実態調査を実施した。

- 1) 患者数は162名で男女性別に差はなく、死亡者の比率は6.8%であった。
- 2) 生存患者の年齢分布は6~10才、1~5才、11~15才の順で、15才未満が $\frac{2}{3}$ を占めた。
- 3) 初診時年齢は0~4才で $\frac{1}{2}$ 近くを、10才未満で $\frac{2}{3}$ 以上を占めた。
- 4) 同胞における患者の出現は $\frac{2}{3}$ 近くに、血族結婚は $\frac{1}{4}$ にみられた。

- 5) 出血症状は紫斑、鼻出血、口腔内出血が三大症状をなし、ついで吐血ないし下血、創傷出血、性器出血、抜歯後ないし手術後出血、頭蓋内出血の順であった。
- 6) 病型別には血小板無力症 60%、本態性アトロンビア 18%、ベルナール、スーリエ症候群 10%で、アスピリン様障害とストレージ、プール病はいずれも 3%にすぎずコラゲン粘着異常症の報告はなかった。
- 7) 各病型別に検査成績を整理してみると、ほぼわれわれの作製した診断基準に合致するものであった。

(本研究は厚生省「小児慢性疾患などに関する研究」の研究費助成によった。終始ご指導いただいた吉田邦男博士ならびに調査にご協力いただいた全国の診療研究機関に対し御礼申し上げます。)

参 考 文 献

- 1) Hardisty, R.M.: Hereditary disorders of platelet function. "Platelets" ed. by Ulutin, O.N. P.201-217, Excerpta Medica, Amsterdam/American Elservir, New York, 1975.
- 2) Roberts, H.R., Kroncke, F.G.: Tests of platelet; application to clinical diagnosis. "The platelets" edited by Brinkhous, K.M., Schermer, R.W. and Mostofi, F.K., 365, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1971.
- 3) Stuart, M.J.: Inherited defects of platelet function. Semin. Hematol., 12: 233, 1975
- 4) Ulutin, O.N.: The thrombopathic syndrome. "Platets" ed. by Ulutin, O.N. P.208-217, Excerpta Medica, Amsterdam/American Elservir, New York, 1975.
- 5) 安永幸二郎; 血小板病症の概念と診断上の問題点、日血会誌 38; 734, 1975.

表 1.

NUMBER OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA,
VON WILLEBRAND'S DISEASE
AND HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

	No. of Patient	
Hemophilia A	2241	} 2723
Hemophilia B	454	
Unclassified Hemophilia	28	
Factor I~XIII deficiency (except VIII, IX)	169	
Von Willebrand's disease	280	
Hereditary Platelet Function Disorders	162	

(1976)

表 2.

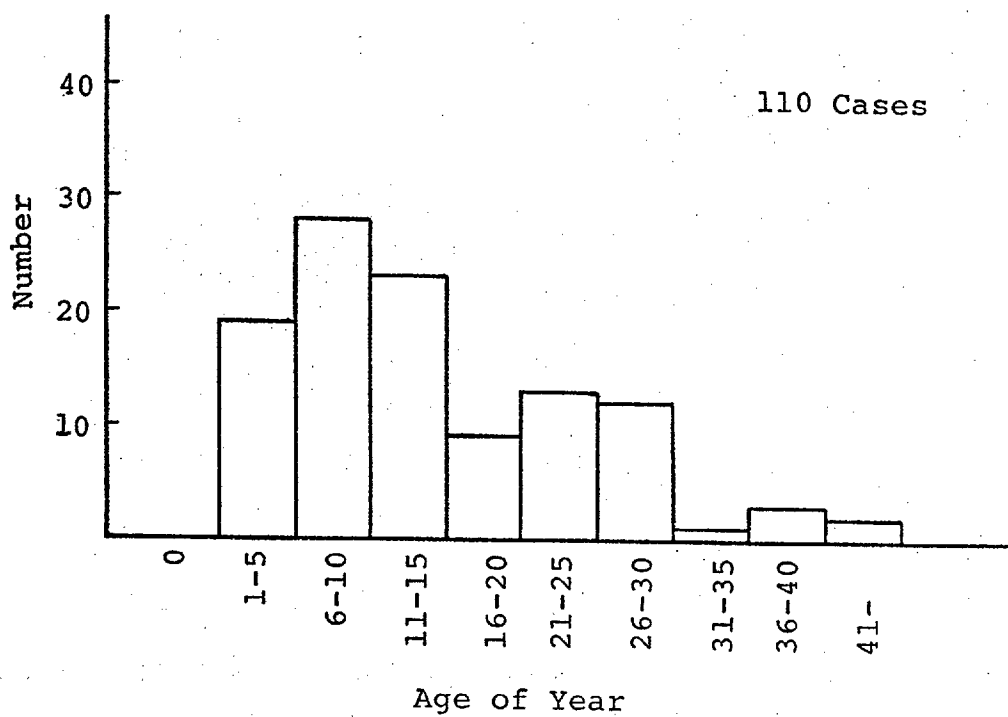
RATE OF DEAD PATIENTS IN HEMOPHILIA AND RELATED DISEASES,
HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

	Alive	Dead	Total
Hemophilia and related diseases	3052	141 (4.4%)	3193
Hereditary Platelet Function Disorders	151	11 (6.8%)	162

(unclear 41)

图 2

AGE DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS



3.

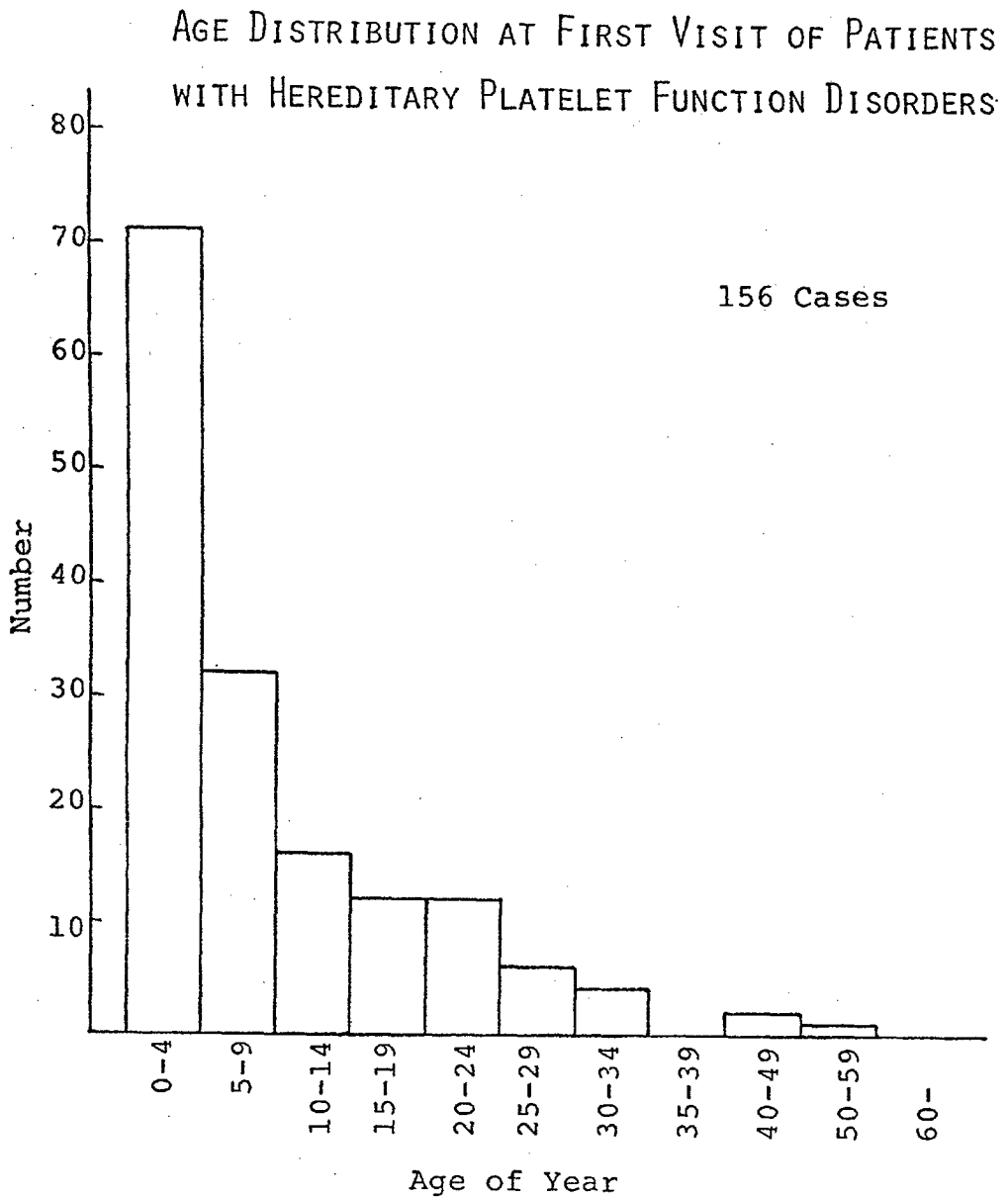


表 3.

TYPE OF HEMORRHAGE IN 147 PATIENTS WITH HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

Purpura	123 (83.7%)
Petechieae	94 (63.9%)
Ecchymoses	90 (61.2%)
Epistaxis	104 (70.7%)
Bleeding from oral mucosa	48 (32.7%)
Hematemesis or Melena	26 (17.7%)
Excessive bleeding following trauma	26 (17.7%)
Menorrhagia or Metrorrhagia	12 (15.8%*)
Excessive bleeding after tooth extraction	21 (14.3%)
Hematuria	14 (9.5%)
Excessive bleeding following surgery	4 (2.7%)
Intracranial bleeding	3 (2.0%)
Others	4 (2.7%)

* Percentage to female 76 cases

表 4.

DIAGNOSIS OF 162 CASES
WITH HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

Thrombathenia	96
Essential athrombia or Athrombia	19
Bernard-Soulier Syndrome	13
Macrothrombocytic thrombopathia	3
Thrombo(cyto)pathy	13
Platelet release abnormalities	3
Portsmouth syndrome	1
Storage pool disease	1
Wiscott-Aldrich syndrome	1
Hermansky-Pudluk syndrome	1
Pearson-Stoba's anomaly	1
Hereditary disorders of platelet function	9
Total	162

表 5

TYPES OF 162 CASES
WITH HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

	Male	Female	Total
Thrombasthenia	52	46	98
Essential athrombia	13	17	30
Bernard-Soulier syndrome	8	8	16
Aspirin-like defect	1	3	4
Storage pool disease	2	2	4
Unclassified	5	5	10
Total	81	81	162

表 6.

Occurrence of Hemorrhage among Siblings of Patient
with Hereditary Platelet Function Disorders

		Hemorrhage among Siblings
Thrombasthenia	74	28 (37.8%)
Essential athrombia	21	4 (19.0%)
Bernard-Soulier Syndrome	14	4 (28.6%)
Aspirin-like defect	3	0 (0%)
Storage pool disease	2	1 (50.0%)
Unclassified	5	1 (20.0%)
Total	119	38 (31.9%)

表 7.

RATE OF CONSANGUINOUS MARRIAGE IN PATIENTS WITH HEREDITARY PLATELET FUNCTION DISORDERS

		Consanguinous Marriage
Thrombasthenia	83	23 (27.7%)
Essential athrombia	22	4 (18.2%)
Bernard-Soulier Syndrome	14	5 (35.7%)
Aspirin-like defect	4	1 (25.0%)
Storage pool disease	2	0 (0%)
Unclassified	7	1 (14.3%)
Total	132	34 (25.8%)

表 8

CLOT RETRACTION AND PLATELET AGGREGATION INDUCED BY ADP IN PATIENTS WITH THROMBASTHENIA AND ESSENTIAL ATHROMBIA

Clot Retraction	Platelet Aggregation by ADP	Thrombasthenia	Essential athrombia
defective	defective	27 } 31	0
	decreased	4 }	0
decreased	defective	16 } 23	0
	decreased	7 }	0
Normal	defective	0	18 } 30
	decreased	0	12 }
Total		54	30

表 9

LABORATORY TESTS OF THROMBASTHENIA 86 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		86	2	84
2	Platelet count		86	86	0
3	Platelet morphology		74	63	11
4	Clot retraction		81	0	81
5	Platelet adhesion to glass		67	1	66
6	Platelet aggregation by	A D P.	56	0	56
7		collagen	53	1	52
8		bovine fibrinogen	12	2	10
9		ristocetin	10	7	3
10	Platelet factor 3 availability		31	6	25

表 10

LABORATORY TESTS OF ESSENTIAL ATHROMBIA 30 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		29	3	26
2	Platelet count		29	27	2
3	Platelet morphology		27	25	2
4	Clot retraction		30	30	0
5	Platelet adhesion to glass		25	3	22
6	Platelet aggregation by	A D P	30	0	30
7		collagen	24	0	24
8		bovine fibrinogen	3	1	2
9		ristocetin	2	0	2
10	Platelet factor 3 availability		15	6	9

表 11

LABORATORY TESTS OF BERNARD-SOULIER SYNDROME 16 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		16	0	16
2	Platelet count		16	5	11
3	Platelet morphology		16	0	16
4	Clot retraction		11	8	3
5	Platelet adhesion to glass		11	3	8
6	Platelet aggregation by	A D P	8	8	0
7		collagen	8	5	3
8		bovine fibrinogen	7	0	7
9		ristocetin	4	0	4
10	Platelet factor 3 availability		4	1	3

表 12

LABORATORY TESTS OF ASPIRIN-LIKE DEFECT 4 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		4	0	4
2	Platelet count		4	3	1
3	Platelet morphology		3	3	0
4	Clot retraction		4	2	2
5	Platelet adhesion to glass		3	0	3
6	Platelet aggregation by	A D P	4	4	0
7		collagen	3	0	3
8		bovine fibrinogen	0	0	0
9		ristocetin	1	0	1
10	Platelet factor 3 availability		3	1	2

表 13

LABORATORY TESTS OF STRAGE POOL DISEASE 4 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		4	0	4
2	Platelet count		4	3	1
3	Platelet morphology		4	3	1
4	Clot retraction		4	4	0
5	Platelet adhesion to glass		4	1	3
6	Platelet aggregation by	A D P	4	3	1
7		collagen	4	1	3
8		bovine fibrinogen	1	1	0
9		ristocetin	1	1	0
10	Platelet factor 3 availability		3	2	1

表 14

LABORATORY UNCLASSIFIED PLATELET FUNCTION DISORDERS 10 CASES

	Test		Case	Result	
				N	A
1	Bleeding time		10	1	9
2	Platelet count		8	8	0
3	Platelet morphology		9	9	0
4	Clot retraction		7	7	0
5	Platelet adhesion to glass		7	1	6
6	Platelet aggregation by	A D P	4	3	1
7		collagen	2	2	0
8		bovine fibrinogen	0	0	0
9		ristocetin	1	1	0
10	Platelet factor 3 availability		1	0	1

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

わが国における先天性血小板機能異常症患者の実態に関しては、その診断基準が十分に確立されていなかったこともあって、今日まで本格的な調査は行なわれなかった。本研究は一定の基準のもとに全国調査を実施して本症患者の実態を把握するとともに、その調査成績を本症の診断基準の確立に資せんとするものである。