◆ 総 説 ◆

幼若血小板比率の臨床意義

高見 昭良 *

高見昭良

Clinical significance of immature platelet fraction

Akiyoshi TAKAMI*

1991 年 3 月 金沢大学医学部医学科卒業
 1991 年 5 月 金沢大学医学部附属病院
 第三内科 研修医
 1992 年 5 月 同 専修生
 1995 年 4 月 金沢大学医学部附属病院
 臨床検査医学科医員
 1997 年 5 月 石川県立中央病院血液免
 疫内科医員
 1998 年 4 月 黒部市民病院内科医員
 2000 年 4 月 金沢大学医学部附属病院
 第三内科助手
 2007 年 4 月 金沢大学附属病院輸血部
 准教授 現職

Key words: IPF, 網血小板, IPF 高比率 MDS

1. はじめに

骨髓から放たれたばかりの新しい血小板は、細胞質が RNA に富んでおり、網血小板 (reticulated platelet : RP)^{1) 2)} と呼ばれている (表 1). 血小板寿命 3~10 日 (平均約 8 日) のうち、最初の 24~36 時間は網血小板の状態にあると考えられる³⁾. 網血小板が骨髓の血小板産生能を反映することは、以前から知られていた. これは、やはり RNA を多く含む網赤血球が、赤血球産生能の指標となることに似ている. 網血小板は従来 thiazole orange とフローサイトメトリー法で測定されていたが、特殊技術が必要なため、一般への普及が遅れていた. 最近、汎用性に優れた XE IPF master (シスメックス社) が開発され、網血小板は、幼若血小板比率 (immature platelet fraction : IPF) として高精度の自動測定が可能となった (図 1)^{4) 5)}. 現在では、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) や再生不良性貧血、肝硬変といった血小板減少性疾患の鑑別診断、化学療法や造血細胞移植後の血小板回復予測、血小板輸血適応の判断など、種々

の病態・疾患において、IPF 測定の有用性が報告されている (表 2)^{5)・27)}. 本稿では、IPF の臨床意義と今後の展望についてまとめた.

2. 健常人の IPF

健常人では、IPF と血小板数は逆相関する (図 2)²³⁾. IPF は骨髓巨核球数に相関する^{1) 2)} ことから、骨髓機能が正常であれば、血小板が増えると巨核数は減り、逆に血小板が減ると巨核数は増えるという、生体のホメオスタシスを反映していると思われる. なお、IPF 測定法は標準化されていないため、XE IPF master を用いる場合でも、施設毎に基準値を設定する必要がある.

3. 血小板減少における IPF

ITP の場合、IPF と血小板数の逆相関はより顕著にみられる (図 3)²³⁾. 治療が奏効し血小板数が回復すれば、IPF も正常化する¹⁶⁾. 肝硬変など脾機能亢進時も同様の傾向が認められる. これは、血小板造血能が正常に保たれていれば、血

* 金沢大学附属病院輸血部 [〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1]
 Division of Transfusion Medicine, Kanazawa University Hospital
 [13-1 Takaramachi, Kanazawa city, Japan 920-8641]
 Tel: 076-265-2018 Fax: 076-234-4277 e-mail: takami@med3.m.kanazawa-u.ac.jp

表1 網血小板 reticulated platelet (幼若血小板 immature platelet)

- 骨髄から放出直後の血小板
- 細胞質内の RNA が豊富
- 骨髄の血小板産生能を反映
- 骨髄巨核球数と相関
- 自動血球分析装置で自動計測可能

表2 IPF 測定が有用と考えられている疾患・病態

疾患・病態	意義	文献
化学療法・造血幹細胞移植	血小板輸血適応判断・血小板回復指標	5)~13)
腎移植後	血小板機能評価	14)
血小板減少性疾患	鑑別診断	5) 15) 16)
新生児血小板減少症	診断・治療反応性判断	18)~20)
血小板増多性疾患	血栓症予測	30)
急性冠動脈疾患	再閉塞予測	25) 31)
慢性肝疾患	肝硬変診断	17)
周期性血小板減少	診断	21)
骨髄異形成症候群	診断	22)~24)
細菌感染症	診断	27)
抗血小板療法	治療効果評価	26) 30)

血小板減少の程度に応じた骨髄巨核球数増加が起こることを反映していると考えられる。一方、再生不良性貧血では、血小板産生能が回復しないかぎり、IPF の増加はみられない^{8) 16)}。このように、IPF 測定により、骨髄における血小板産生能を半定量的に評価することが可能である。Mean platelet fraction (MPV) や platelet distribution width (PDW) も血小板産生能評価の指標になり得るが、精度は IPF が優る^{23) 28)}。

IPF は、化学療法や造血幹細胞移植後の血小板回復予測にも有用である(図4)^{7) 10) 13) 16) 29)}。造血幹細胞移植の場合、血小板造血に先行して一過性に IPF 増加がみられる (IPF サージ: 図5)¹³⁾。IPF サージは、好中球回復と同じ生着の時期にみられ、拒絶例では IPF サージが起こらなかったことから、造血幹細胞生着の指標にもなる可能性が考えられている。特に臍帯血移植は造血回復が遅く、生着不全も多いことから、IPF サージは心強いランドマークになると思われる。IPF は、血小板輸血適応の判断にも有用である(図5)。網赤血球数と同様、化学療法や造血幹細胞移植後の日常診療として測定すべき検査項目と考えられる。

最近、新生児血小板減少症における IPF の有用性が相次いで報告されている^{18) 20)}。特に NICU 管理が必要な新生児では、骨髄検査など侵襲的検査が実施困難な場合も多く、IPF 測定は便利である。

図1 幼若血小板比率 (immature platelet fraction : IPF)

シスメックス社 XE-2100 の場合、RET チャンネルを用いて、全血小板における未成熟血小板の割合 (IPF) が測定できる。健康人 (A)、特発性血小板減少性紫斑病患者 (B) のデータを示す。

図2 健康人における IPF と血小板数²³⁾
健康人の場合、IPF と血小板数は逆相関する。

図3 ITP 患者（未治療）における IPF と血小板数²³⁾
ITP 患者における IPF と血小板数の逆相関は、健康人より顕著である。

4. 血小板増多・血栓症・感染症における IPF

血小板増多性疾患において、IPF 高値は血栓症の危険因子と報告されている³⁰⁾。抗血小板療法の効果判定にも有用かもしれない^{26) 30)}。さらに、急性冠動脈疾患の急性期は IPF が著増し、IPF 増加と冠動脈再閉塞との関連が示唆されている^{25) 31)}。また、感染症により IPF が若干増加する可能性が示唆されていた⁷⁾が、逆にこれを利用して、IPF を細菌感染症の早期診断に利用するという試みもある²⁷⁾。

5. 骨髄異形成症候群における IPF

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome :

表3 IPF 高比率 MDS (血小板数 5 万/μl 以上かつ IPF10% 以上の MDS) の特徴

- MDS 全体の約 20%
- 7 番染色体を中心とする予後不良染色体異常
- 巨核球・血小板の形態異常
- 形態診断上約半数は予後良好 MDS

MDS) では、IPF と血小板数の相関はみられない (図 6)。この原因として、血小板減少が軽い割に IPF が高値となる「IPF 高比率 MDS」の存在がある (表 3)^{22) 23)}。IPF 高比率 MDS を血小板数 5 万/μl 以上かつ IPF10% 以上と定義した場合、自施設の MDS 40 例中 8 例 (20%) を占めていた。一方、このような症例は、ITP 例に

図4 同種造血幹細胞移植における血小板回復(平均値)¹³⁾

(A) 骨髄移植 (BMT)・(B) 末梢血幹細胞移植 (PBSCT)・(C) 臍帯血移植 (CBT) いずれも血小板数回復に先行して、幼若血小板比率 (IPF) が一過性に増加する (IPF サージ)。幼若血小板絶対数 (absolute immature platelet count: AIPC) の回復は、血小板回復とほぼ一致する。

は全くみられなかった。IPF 高比率 MDS は、7 番染色体異常を中心に全例で染色体異常がみられた。血小板・骨髓巨核球の形態異常が高頻度にみられた。MDS 病型分類では、RAEB が 4 例 (RAEB 全体の 40%) を占めたが、RA も 4 例 (RA 全体の 13%) 含まれていたことは注目すべきである。

比較的予後良好と考えられる RA でも、IPF 高値例は、予後不良染色体異常が存在し、実際は高リスク MDS の可能性がある。MDS における IPF 測定は、7 番染色体異常を中心とする予後不良 MDS をスクリーニングする迅速かつ簡便な方法として有用かもしれない。

図5 同種造血幹細胞移植後 IPF サージ

非血縁者間骨髄移植 11 日目、IPF が一過性に増加した (IPF サージ)。16 日目も血小板数は低値であったが、IPF サージから血小板回復が予測できたので、以降の血小板輸血が回避できた。

図6 MDS における IPF と血小板数^{22) 23)}

MDS では、IPF と血小板数の相関はみられない。血小板減少の程度が軽い割に IPF が高値となる「IPF 高比率 MDS」が存在する。

図7 IPF を利用した血小板減少への診断アプローチ

6. 今後の展望

血小板減少患者が受診しても、ただちに血液科が対応したり、骨髄検査実施後初期治療や血小板輸血の適応が判断したりできるとは限らない。むしろ、そのような恵まれた環境は例外的と思われる。IPF 測定により、非侵襲的かつ迅速に血小板造血能をある程度評価することができる (図7)。今後臨床における IPF 測定の利便性・有用性は益々高まると予想される。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Ingram M, Coopersmith A : Reticulated platelets following acute blood loss. *Br J Haematol* **17** : 225-229, 1969.
- 2) Ando M, Iwamoto Y, Suda A, Tsuchiya K, Nihei H : New insights into the thrombopoietic status of patients on dialysis through the evaluation of megakaryocytopoiesis in bone marrow and of endogenous thrombopoietin levels. *Blood* **97** : 915-921, 2001.
- 3) Ault KA, Knowles C : *In vivo* biotinylation demonstrates that reticulated platelets are the youngest platelets in circulation. *Exp Hematol* **23** : 996-1001, 1995.
- 4) Ruisi MM, Psaila B, Ward MJ, Villarica G, Bussel JB : Stability of measurement of the immature platelet fraction. *Am J Hematol* **85** : 622-624, 2010.
- 5) Koike Y, Miyazaki K, Higashihara M, Kimura E, Jona M, Uchihashi K, Masuda A, Kandabashi K, Kurokawa M, Yatomi Y : Clinical significance of detection of immature platelets : comparison between percentage of reticulated platelets as detected by flow cytometry and immature platelet fraction as detected by automated measurement. *Eur J Haematol* **84** : 183-184, 2010.
- 6) Wang C, Smith B, Ault K, Rinder H : Reticulated platelets predict platelet count recovery following chemotherapy. *Transfusion* **42** : 368-374, 2002.
- 7) Briggs C, Hart D, Kunka S, Oguni S, Machin SJ : Immature platelet fraction measurement : a future guide to platelet transfusion requirement after haematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med* **16** : 101-109, 2006.
- 8) Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ : Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol* **126** : 93-99, 2004.
- 9) Saigo K, Sakota Y, Masuda Y, Matsunaga K, Takenokuchi M, Nishimura K, Sugimoto T, Sakurai K, Hashimoto M, Yanai T, Hayakawa A, Takeshima Y, Nomura T, Kubota Y, Kumagai S : Automatic detection of immature platelets for decision making regarding platelet transfusion indications for pediatric patients. *Transfus Apher Sci* **38** : 127-132, 2008.
- 10) Yamaoka G, Kubota Y, Nomura T, Inage T, Arai T, Kitanaka A, Saigo K, Iseki K, Baba N, Taminato T : The immature platelet fraction is a useful marker for predicting the timing of platelet recovery in patients with cancer after chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Lab Hematol* : 2010.
- 11) Zucker ML, Murphy CA, Rachel JM, Martinez GA, Abhyankar S, McGuirk JP, Reid KJ, Plapp FV : Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation. *Lab Hematol* **12** : 125-130, 2006.
- 12) Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, Okamoto S : Prolonged thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant* **38** : 377-384, 2006.
- 13) Takami A, Shibayama M, Orito M, Omote M, Okumura H, Yamashita T, Shimadoi S, Yoshida T, Nakao S, Asakura H : Immature platelet fraction for prediction of platelet engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **39** : 501-507, 2007.
- 14) Zanazzi M, Cesari F, Rosso G, Farsetti S, Caroti L, Gori AM, Cerini G, Cioni G, Bertoni E, Abbate R, Salvadori M : Reticulated platelets and platelet reactivity in renal transplant recipients receiving antiplatelet therapy. *Transplant Proc* **42** : 1156-1157, 2010.
- 15) Pons I, Monteagudo M, Luchetti G, Munoz L, Perea G, Colomina I, Guiu J, Obiols J : Correlation between immature platelet fraction and reticulated platelets. Usefulness in the etiology diagnosis of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* **85** : 158-163, 2010.
- 16) Abe Y, Wada H, Tomatsu H, Sakaguchi A, Nishioka J, Yabu Y, Onishi K, Nakatani K, Morishita Y, Oguni S, Nobori T : A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res* **118** : 463-469, 2006.
- 17) Nomura T, Kubota Y, Kitanaka A, Kurokouchi K, Inage T, Saigo K, Iseki K, Baba N, Yamaoka G, Arai T, Taminato T : Immature platelet fraction measurement in patients with chronic liver disease : a convenient marker for evaluating cirrhotic change. *Int J Lab Hematol* **32** : 299-306, 2010.
- 18) Kihara H, Ohno N, Karakawa S, Mizoguchi Y, Fukuhara R, Hayashidani M, Nomura S, Nakamura K, Kobayashi M : Significance of immature platelet fraction and CD41-positive cells at birth in early onset neonatal thrombocytopenia. *Int J Hematol* **91** : 245-251, 2010.
- 19) Cremer M, Weimann A, Schmalisch G, Hammer H, Bührer C, Dame C : Immature platelet values indicate impaired megakaryopoietic activity in neonatal early-onset thrombocytopenia. *Thromb Haemost* **103** : 1016-1021, 2010.
- 20) Cremer M, Paetzold J, Schmalisch G, Hammer H, Loui A, Dame C, Weimann A : Immature platelet fraction as novel laboratory parameter predicting the course of neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol* **144** : 619-621, 2009.
- 21) Yujiri T, Tanaka Y, Tanaka M, Tanizawa Y : Fluctuations in thrombopoietin, immature platelet fraction, and glycocalicin levels in a patient with cyclic thrombocytopenia. *Int J Hematol* **90** : 429-430, 2009.
- 22) Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, Omote M, Takami A, Sugimori C, Ishiyama K, Yamazaki H, Nakao S : Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome : a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. *Eur J Haematol* **82** : 54-60, 2009.
- 23) 柴山正美, 杉森尚美, 上地幸平, 表美香, 高道小百合, 二飯田佳代子, 竹本賢一, 吉田知孝, 高見昭良, 中尾眞二, 和田隆志 : 骨髓異形成症候群の幼若血小板高比率は7番染色体異常を含む予後不良染色体異常の存在を示唆する. *日本検査血液学会雑誌* **9** : 136-142, 2008.
- 24) Saigo K, Takenokuchi M, Imai J, Numata K, Isono S, Zenibayashi M, Tanioka H, Yoshioka T, Nishizawa A, Takada M, Nomura T, Kubota Y : Usefulness of immature platelet fraction for the clinical evaluation of myelodysplastic syndromes. *Lab Hematol* **15** : 13-16, 2009.
- 25) Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD : Immature platelets in patients with acute coronary syndromes. *Thromb Haemost* **101** : 151-156, 2009.
- 26) Cesari F, Marcucci R, Caporale R, Panicea R, Romano E, Gensini GF, Abbate R, Gori AM : Relationship between high platelet turnover and platelet function in high-risk patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. *Thromb Haemost* **99** : 930-935, 2008.
- 27) Di Mario A, Garzia M, Leone F, Arcangeli A, Pagano L, Zini G : Immature platelet fraction (IPF) in hospitalized patients with neutrophilia and suspected bacterial infection. *J Infect* **59** : 201-206, 2009.
- 28) Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, Carmody MB, Vary CP, Hillman RS : The significance of platelets with increased RNA content (reticulated platelets). A measure of the rate of thrombopoiesis. *Am J Clin Pathol* **98** : 637-646, 1992.
- 29) Koike Y, Miyazaki K, Higashihara M, Kimura E, Jona M, Uchihashi K, Masuda A, Kandabashi K, Kurokawa M, Yatomi Y : Clinical significance of detection of immature platelets : comparison between percentage of reticulated platelets as detected by flow cytometry and immature platelet fraction as detected by automated measurement. *Eur J Haematol* **84** : 183-184, 2010.
- 30) Rinder HM, Schuster JE, Rinder CS, Wang C, Schweidler HJ, Smith BR : Correlation of thrombosis with increased platelet turnover in thrombocytosis. *Blood* **91** : 1288-1294, 1998.
- 31) Gonzalez-Porras JR, Martin-Herrero F, Gonzalez-Lopez TJ, Olazabal J, Diez-Campelo M, Pabon P, Alberca I, San Miguel JF : The role of immature platelet fraction in acute coronary syndrome. *Thromb Haemost* **103** : 247-249, 2010.