

# 幼若血小板比率と染色体異常の関連性について — 特に、血液疾患を中心に —

黒山 祥文 大棟 久美江 川口 貴子

静岡赤十字病院 検査部

**要旨：**幼若血小板比率 (immature platelet fraction : IPF) は多項目自動血球分析装置 XE-2100 で測定され、網血小板を反映すると考えられている。今回、IPF と染色体異常との関連について検討した。対象は、骨髄穿刺を行った 333 例の 444 検体を用いた。染色体異常は 92 検体 (20.7%) に認められ、染色体異常を認める検体の IPF は  $7.6 \pm 6.9\%$ 、染色体異常を認めない検体の  $4.9 \pm 5.7\%$  に比し有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。染色体異常の出現率は、IPF 5% 未満 15.5%、5~10% 未満 22.0%、10% 以上 45.2% と増加した。特に、IPF 10% 以上の骨髄異形成症候群、骨髄増殖性疾患、悪性リンパ腫では、高率に染色体異常が認められた。さらに、構造異常と数的異常を認める検体の IPF は、 $10.0 \pm 8.4\%$  と高値であった。以上の所見より、IPF 10% 以上の検体では高率に染色体異常が認められ、染色体異常を捉えるマーカーとして IPF が有用である可能性が示唆された。

**Key word：**幼若血小板比率 (IPF)、染色体検査、XE-2100、染色体異常、造血器腫瘍

## I. はじめに

幼若血小板比率 (immature platelet fraction: IPF) は、多項目自動血球分析装置 XE-2100 (Sysmex) で自動測定され、網血小板を反映すると考えられている<sup>1)</sup>。そのため、IPF は骨髄での血小板造血能を反映し、骨髄移植後や化学療法後等の血小板の回復期<sup>2,3)</sup>、また特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) で高値<sup>1,4,5)</sup> になることが知られている。

最近、IPF が高値の骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) では、7 番染色体異常や複雑型染色体異常が認められ、予後不良染色体異常を速やかに予測できるマーカーとなる可能性があると報告<sup>6)</sup> された。そこで今回我々は、血液疾患を中心に、当院で骨髄穿刺を行った症例の染色体異常の有無と IPF の関連について検討したので報告する。

## II. 対象および方法

### 1) 対象

2006 年 1 月から 2009 年 7 月までに骨髄穿刺を実施した症例で、染色体結果と末梢血の IPF を測定し得た 333 例の 444 検体を対象とした。尚、IPF は骨髄穿刺日の値を用いた。初診例は 263 検体で、治療および経過観察例は 181 検体であった。症例の内訳は、造血器腫瘍の急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia : AML) 55 例の 113 検体、急性リンパ性白血病 (acute lymphoid leukemia : ALL) 15 例の 23 検体、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) 15 例の 25 検体、骨髄増殖性疾患 (chronic myeloproliferative diseases : CMPD) 19 例の 20 検体、慢性骨髄単球性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia : CMML) 2 例の 4 検体、MDS 51 例の 67 検体、悪性リンパ腫 (malignant lymphoma : ML) 88 例の 97 検体、多発性骨髄腫 (multiple myeloma : MM) 30 例の 34 検体と、非造血器腫瘍の再生不良性貧血 (aplastic anemia : AA) 8 例の 8 検体、ITP 16 例の 17 検体、巨赤芽球

性貧血 5 例の 5 検体，その他 31 例の 31 検体であった。

2) 方法

IPFの測定はEDTA-2 K加末梢血を使用し，IPF解析用ソフトウェアを搭載したXE-2100で行った。

IPFは，本装置の網状赤血球測定チャンネル（RETチャンネル）にて測定・解析される．網状赤血球測定試薬中の，ポリメチレン系色素およびオキサジン系色素が幼若血小板のRNAを染色し，半導体レーザーによるフローサイトメトリーにて測定される。

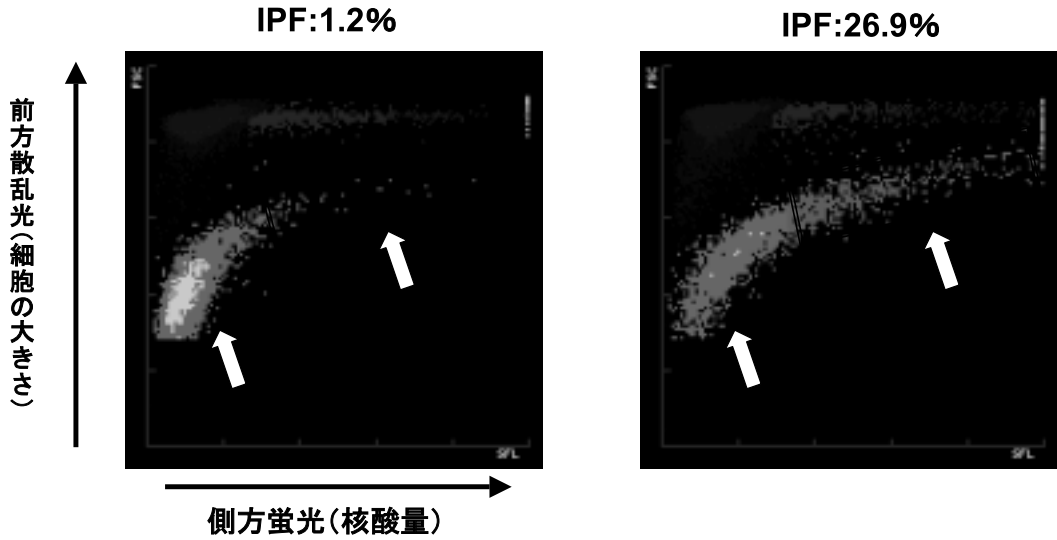


図1 IPF測定原理

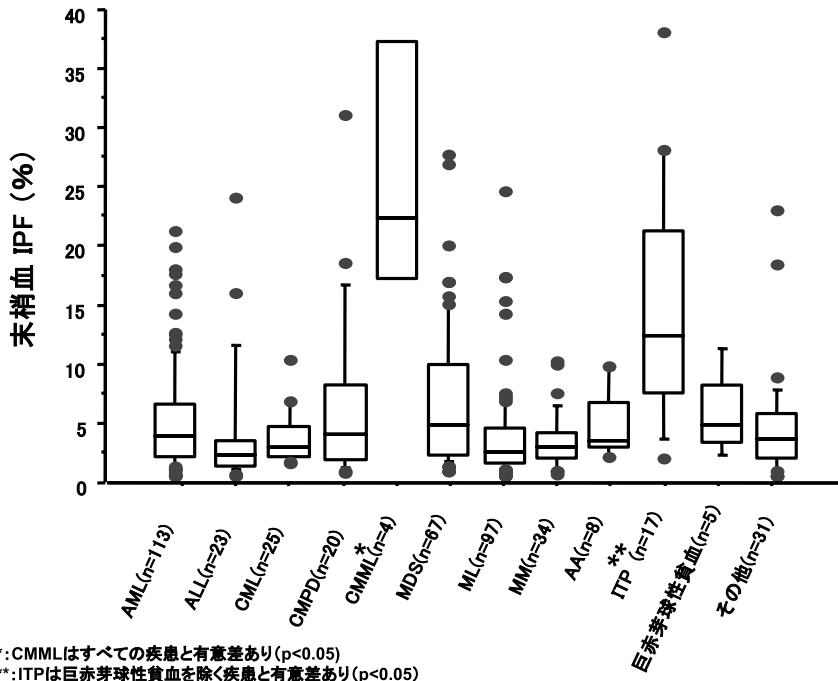


図2 疾患別によるIPFの比較

X軸にRNA量を反映する蛍光強度を、Y軸の前方散乱光は細胞の大きさを示し、2次元スキャッタグラム上に展開され、図1に示す領域にドットして現れ、IPF領域のPLT/全PLTの割合を表示している。

統計処理による有意差解析は、各群間の検定はStat View V 4.5 の Mann-Whitney U 検定 (Scheffe's F test) で行い、有意差の検定を行った。

### Ⅲ. 結 果

#### 1) 各疾患別のIPFの比較 (図2)

全検体のIPFの分布は0.5~47.3%, mean±SDが5.5±5.9%, medianは3.4%であった。疾患ごとにIPFを比較すると、AML 5.3±4.4%, ALL 4.1±5.6%, CML 3.6±2.1%, CMPD 6.4±7.5%, CMML 27.3±14.2%, MDS 6.9±5.9%, ML 3.8±3.9%, MM 3.5±2.3%, AA 4.8±2.9%, ITP 15.3±10.1%, 巨赤芽球性貧血 5.9±3.5%, その他 4.8±4.7%であった。CMMLはITPを除く他のすべての疾患と、ITPはCMMLと巨赤芽球性貧血を除く疾患で有意に高値であった (p<0.05)。

#### 2) 染色体異常の有無によるIPF値の比較

表1 染色体異常を有する疾患でのIPFの比較

	染色体異常(+)	染色体異常(-)	p値
AML	6.8±5.7(n=31)	4.7 ± 3.6 (n=82)	<0.05
ALL	8.2 ±9.6 (n=5)	2.9 ±3.4 (n=18)	NS
CML	3.6 ±2.7 (n=12)	3.6 ±1.5 (n=13)	NS
MDS	10.6±7.6 (n=21)	4.8 ± 3.9 (n=46)	<0.0001
CMPD	20.1±10.3 (n=3)	4.0 ± 3.6 (n=17)	<0.0001
ML	7.6±6.9 (n=13)	3.2 ± 2.8 (n=84)	<0.0001
MM	3.2±2.1 (n=7)	4.3 ± 3.2 (n=27)	NS

染色体異常(+):染色体異常を認める  
染色体異常(-):染色体異常を認めない

単位:(%)

表2 IPF cut off 値での染色体異常出現率

	<5% IPF	5% ≤ IPF < 10%	10% ≤ IPF
全体	15.5% (46/297)	22.0% (18/82)	45.2% (28/62)
AML	22.3% (15/67)	35.5% (11/31)	33.3% (5/15)
ALL	15.0% (3/20)	66.7% (2/3)	0%
CML	50.0% (10/20)	25.0% (1/4)	100% (1/1)
MDS	20.0% (7/35)	13.3% (2/15)	70.5% (12/17)
CMPDS	0% (0/13)	0% (0/3)	75.0% (3/4)
ML	7.5% (6/80)	27.2% (3/11)	66.7% (4/6)
MM	17.9% (5/28)	20.0% (1/5)	100% (1/1)

染色体異常は92検体 (20.7%) に認められ、AML 31検体, ALL 5検体, CML 12検体, CMPD 3 検体, MDS 21検体, ML 17検体, MM 7 検体であった。染色体異常の有無でIPFを比較すると、染色体異常を認める検体 (染色体異常+) では7.6 ±6.9% (range 0.5~31.1% : median 4.8%) で、染色体異常を認めない検体 (染色体異常-) の4.9 ±5.7% (range 0.5~47.3% : median 3.1%) に比し有意に高値であった (p<0.0001)。また染色体異常が認められる疾患の中で、染色体異常 (+) が染色体異常 (-) に比し有意に高値を示した疾患は、MDS, CMPDおよびMLであった (表1)。

3) IPF cut off値での染色体異常の出現率 (表2)

IPFを5%未満, 5%以上10%未満, 10%以上でcut offし、染色体異常の出現率を比較した。IPF 5%未満では15.5% (46/297検体), 5%以上10%未満は22.0% (18/82検体), 10%以上が45.2% (28/62検体) と増加する傾向であった。特に、IPF 10%以上のMDSでは70.5% (12/17検体), CMPDは75.0% (3/4検体) およびMLでは66.7% (4/6検体) と高率に染色体異常がみられ、CMPDおよびMLではすべて3個以上の染色体異常を有する複雑型染色

体異常であった。

4) 染色体異常と末梢血IPFの比較 (図3)

染色体異常をA群:構造異常のみ (n=30), B群: 数的異常のみ (n=22), C群: 構造異常と数的異常を認める (n=40) の3群でIPFを比較した。IPFはA群4.5±4.0%, B群7.8±5.5%, C群10.0±8.4%とA群<B群<C群と増加し、A群とC群の間で有意差を認めた (p<0.005)。

IV. 考 察

今回の検討では、血液疾患を中心に末梢血のIPFと染色体異常の関係について検討した。骨髓穿刺を実施した症例では、ITPおよびCMMLが他の疾患に比しIPFが高値であった。ITPではIPFが増加することがすでに報告<sup>1,4,5)</sup>されており、我々の結果も同様であった。しかしCMMLで高値を示すとの報告は、我々が検索し得た範囲では認められなかった。2症例4検体の検討ではあるが、2症例とも17%以上の高値であった。そのうち1症例は経過観察中に施行された3回の骨髓穿刺時のIPFは、2007年2月27.2%, 2008年9月17.5%, 2009年3月47.3%で

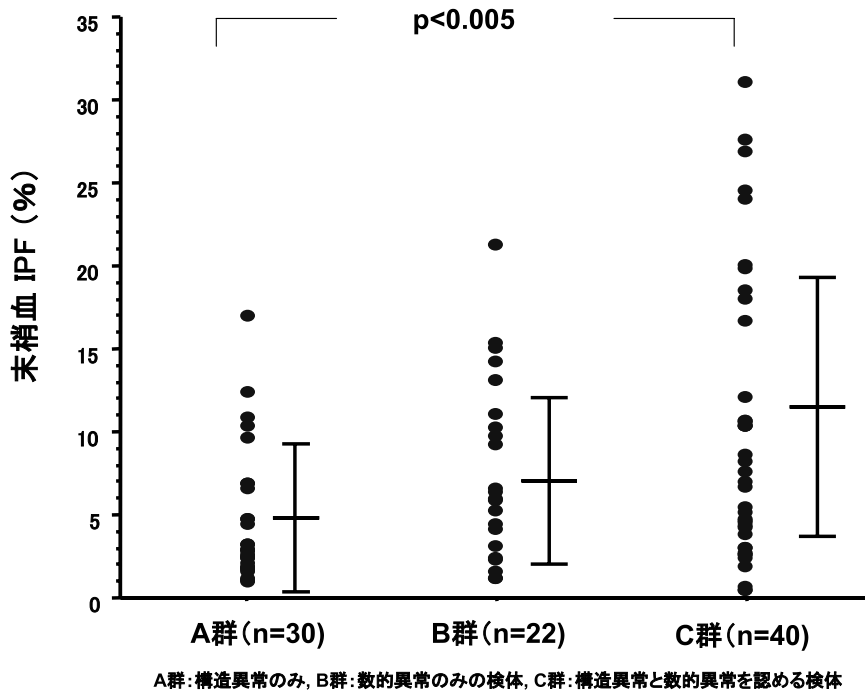


図3 染色体異常と末梢血IPF値の比較

あり、いずれもIPFが高値でありCMMLでも高値を示す可能性があると考えられ、今後更なる症例の蓄積が必要と思われた。

染色体異常の有無でIPFを比較すると、染色体異常を認める検体が認めない検体よりも有意にIPFは高値であった。柴山ら<sup>6)</sup>はMDS症例を対象に検討し、IPF 10%以上で血小板数が5万/ $\mu$ l以上をIPF高比率MDSと定義し、染色体異常と末梢血および骨髓標本の所見について検討している。MDS 40例の中でIPF高比率MDSが8例存在し、全例染色体異常がみられ、7番染色体の異常が6例存在していたと報告している。Saigo Kら<sup>7)</sup>も、IPF 10%以上で血小板数4.0万/ $\mu$ l以上のMDSで染色体異常が認められ易いと述べている。我々の検討でも、染色体異常を認めるMDSは、染色体異常を認めないMDSに比し有意にIPFが高値であった。さらに今回の検討では、AML、CMPDおよびMLでも染色体異常を認めた検体でIPFが有意に高値であった。染色体異常の出現率を検討する目的で、IPFを5%未満、5~10%未満、10%以上でcut offし、染色体異常の出現率を比較すると、IPFが5%未満は15.5% (46/297検体)、5~10%未満が22.0% (18/82検体)、10%以上では45.2% (28/62検体)と染色体異常の出現率は増加した。特に、MDS、CMPDおよびMLではIPF 10%以上で高頻度に染色体異常がみられ、柴山ら<sup>6)</sup>およびSaigo K<sup>7)</sup>らが定義したcut off値の10%と一致した。また染色体異常からIPFを検討しても、構造異常と数的異常が認められた検体のIPFは10.0 $\pm$ 8.4%と構造異常のみ (4.5 $\pm$ 4.0%) および数的異常のみ (7.8 $\pm$ 5.5%) に比し高値であることより、IPFが10%以上の高値例では、染色体異常が認められ易く、さらに複雑な染色体異常がみられやすいと考えられた。以上より、IPFが10%以上の造血器腫瘍では、注意深く染色体分析する必要がある。

IPFと染色体異常との関連について詳しく述べている報告はないが、柴山ら<sup>6)</sup>はIPF高比率MDSで巨大血小板や大型血小板が末梢血塗抹標本でみられ、骨髓では巨核球の形態異常が認められることから、巨核球系の形態異常を反映し高値になる可能性があるとして述べている。今回、末梢血塗抹標本や骨髓塗抹標本での形態異常は検討していないが、異形成を有するAMLやMDS、CMPDでは複雑な染色体異常が認められIPFが高値傾向であることから、柴山ら<sup>6)</sup>と同様に巨核球系の異常性をIPFが反映しているも

のと考えられた。一方、MLでは巨核球の異常とは考えられにくいため、骨髓浸潤や血小板減少による骨髓での血小板産生亢進を反映している可能性が考えられた。今後、IPFと形態異常についての詳細な検討が必要と思われる。

これまでIPFの有用性は、骨髓移植後または化学療法後の骨髓における血小板回復の予測<sup>2,3)</sup>や、血小板減少性疾患での有用性<sup>1,4,5)</sup>が報告されてきた。今回の検討では、IPFと染色体異常との関連性が示唆され、IPFの臨床的有用性は増すものと思われる。

## V. ま と め

染色体異常が認められる検体では、末梢血IPFが高値であった。特に、MDS、CMPDおよびMLではIPFが10%以上で高率に染色体異常がみられた。さらに、構造異常や数的異常を伴うに従いIPFは高値になり、より複雑な染色体異常が認められた。染色体異常を捉えるマーカーとして、IPFが有用である可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 小池由佳子. 網血小板測定と臨床的意義. 日検血会誌 2007;8:94-102.
- 2) 永井直治, 前川芳明, 松尾収二. 幼若血小板比率を用いた骨髓抑制後の血小板回復の予測. 日検血会誌 2007;8:186-191.
- 3) Romp KG, Peters WP, Hoffman M. Reticulated platelet counts in patients undergoing autologous bone marrow transplantation: an aid in assessing marrow recovery. Am J Hematol 1994;46:319-324.
- 4) 林 悟, 押田真知子, 清井映男, 他. 網血小板測定法の基礎的検討及び各種血小板減少症における網血小板比較の測定. 臨床血液 1999;40: 205-212.
- 5) 戸松宏明, 他. 血小板減少性疾患における幼若血小板全自動測定の臨床的有用性. 日検血会誌 2005;6:238-245.
- 6) 柴山正美, 杉森尚美, 上地幸平, 他. 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. 日検血会誌 2008;9:136-141.
- 7) Saigo K, Takenokuchi M, Imai J, et al.

Usefulness of immature platelet fraction for the clinical evaluation of myelodysplastic syndromes. Lab Hematol 2009;15:13-16.

## Regarding the relation between IPF (immature platelet fraction) and chromosomal abnormality, mainly hematological disorder

Yoshifumi Kuroyama, Kumie Ohmune, Takako Kawauchi

Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : Immature platelet fraction (IPF) measured by an automatic multiple hemocyte analyzer XE-2100(sysmex), is considered to reflect reticulated platelet. This paper examines the relation between IPF and chromosomal abnormality. The subjects are 444 specimens out of 333 examples with bone-marrow puncture. Chromosomal abnormality is recognized in 92 specimens (20.7%) and IPF of the specimens with chromosomal abnormality recognition was  $7.6 \pm 6.9\%$ , which is significantly higher than  $4.9 \pm 5.7\%$  of those without chromosomal abnormality ( $p < 0.001$ ). The occurrence ratio of chromosomal abnormality increases; 15.5% (IPF: less than 5%), 22.0% (IPF: 5-10%) and 45.2% (IPF: 10% or more). A particularly high rate of chromosomal abnormality is recognized in myelodysplastic syndrome, myeloproliferative disorder and lymphoma malignum with IPF 10% or more. In addition, IPF of the specimens with structural abnormality and numerical aberration was high;  $10.0 \pm 8.4\%$ . From the findings as above, it was implied that IPF would be a useful marker for chromosomal abnormality.

**Key word** : Immature platelet fraction (IPF), chromosome , XE-2100, chromosomal abnormality, hematological disorder



---

連絡先：黒山祥文；静岡赤十字病院 検査部

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054) 254-4311