血小板減少症

倉 田 義 之*

Thrombocytopenic Disorders

Yoshiyuki KURATA*

Key words: thrombocytopenic disorder, idiopathic thrombocytopenic purpura, differential diagnosis, therapy

1. はじめに

血小板減少は日常の多くの血液疾患に随伴する所見である。血液疾患以外にも膠原病や肝疾患、甲状腺疾患などにおいてもしばしば血小板減少を認める。多くの場合、特徴的な臨床所見、検査所見より原疾患の診断が確定され、血小板減少は原疾患に随伴するものとして把握される。血小板減少の程度が軽度であれば臨床的な問題はないとしてそれ以上の検査は行われない。血小板減少を認めるが原疾患が確認できない場合、血小板減少症として原因検索、鑑別診断が行われ、治療法が検討される。本総説では原因不明の血小板減少症に対して如何に対処すべきか、特に最近注目されている新しい検査法、鑑別診断法を中心に述べるとともに血小板減少症の中でもっとも頻度が高い特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) について最新の診断法・治療法を紹介する。

2. 偽性血小板減少症を否定

血液検査で血小板減少のみを示すものに偽性

血小板減少症がある。偽性血小板減少症は抗凝固剤として EDTA-2 K などを用いて採血した場合に血小板が試験管内で凝集し、自動血球計数器で測定すると見かけ上血小板減少を示す病態である。

血小板の凝集は EDTA-2 K 以外にクエン酸ナトリウムやヘパリンを用いても起こることがある¹⁾。そのためクエン酸ナトリウムやヘパリンを用いて採血し、血小板減少を認めたので偽性血小板減少症ではないと否定することはできない。

偽性血小板減少症の場合、採血後、時間が経

図1 偽性血小板減少症の自験例。採血後の血小板数の経時的変化と本症例の経過

* 大阪大学医学部附属病院輸血部 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15]

Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital [Yamadaoka 2-15, Suita, Osaka]

Tel: 06-6879-5887 Fax: 06-6879-5889 e-mail: kurata@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp

表 1 血小板減少機序よりみた血小板減少性疾患の分類

血小板減少機序	疾患
血小板産生低下	再生不良性貧血 血液悪性腫瘍による骨髓浸潤 化学療法後 放射線照射後
血小板破壊の亢進	ITP 薬剤性
血小板消費の亢進	大量出血 播種性血管内凝固 (DIC) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
血小板分布の異常	肝硬変 特発性門脈圧亢進症 脾腫

過するとともに凝集が進行する。通常、数時間で血小板数は最低値となる。しかしながら、凝集が非常に高度の場合には採血後、試験管に血液を注入した瞬間に凝集し、採血直後に血小板数を測定しても血小板数は1万/ μ l以下という症例も経験される。図1に自験例を示す。健康診断で血小板減少を指摘された症例で採血直後に1万/ μ l以下であった。採血後すぐに測定したからといって安心することはできない。本症例では数年の経過で自然寛解している。

偽性血小板減少症を鑑別する方法は、1) 血液塗抹標本で血小板の凝集塊がないか検討する、2) 抗凝固剤なしで血小板数を測定する、などであろう。いずれも日常の臨床現場では対応し難い対策である。しばしば検査部や検査センターからの報告書に血小板凝集を認めるとのコメントが付記されていることがある。そのような付記があれば偽性血小板減少症を慎重に否定する必要がある。

3. 血小板減少機序の解析法

血小板減少症はその成因より、1) 血小板産生低下によるもの、2) 血小板の破壊の亢進あるいは消費の亢進によるもの、3) 血小板の脾臓への異常プーリングによるものの三つに大別される (表1)。血小板減少機序を解析するこ

とにより鑑別すべき疾患が絞り込まれ、血小板減少症の正確な診断に迫ることが可能となる。

1) 従来からの血小板減少機序の解析法

a) 末梢血の血液検査

末梢血の血液検査では赤血球系や白血球系に異常があるか否かが大きな鑑別点である。赤血球系や白血球系に異常がある場合は他の血液疾患を疑い鑑別していく必要がある。ただし、出血症状が続いている場合には低色素性貧血の所見を示すことがある。

b) 骨髓検査・骨髓生検

軽度の貧血や白血球減少を認める症例、高齢者の場合には再生不良性貧血 (AA) および骨髓異形性症候群 (MDS) を否定・鑑別するため骨髓穿刺あるいは骨髓生検を実施する必要がある²⁾。

骨髓検査にて有核細胞数の減少、赤血球系や白血球系の数的、質的異常があれば他の血液疾患としてさらに精査する。特に異常がなければ他の血液疾患は否定的となり、血小板減少症としてさらに鑑別診断していくこととなる。

巨核球の形態は参考となる。血小板の破壊あるいは消費の亢進時は巨核球の数は増加し、細胞質は好塩基性で軽度未熟な形態の巨核球が増加している。一方、AAの場合は巨核球の数は減少しており形態は成熟したものが多い。

しかしながら、骨髓検査は腸骨や胸骨の一箇所から骨髓液を採取する検査法である。穿刺した部位が低形成であったからといってAAと診断してよいか、との問題が残る。穿刺時の技術的な問題もある。末梢血が混入し、見かけ上、低形成との成績が得られることもしばしばある。あくまでも参考データであって骨髓検査で低形成、正形成、過形成といったことは断定できない。

c) 血小板寿命検査

血小板は約10日の寿命をもっている。ITPなど血小板の破壊が亢進している際には血小板寿命は1日～3日と非常に短縮している。血小板寿命検査は血小板を¹¹¹Inで標識し、患者に

図2 血小板減少症における、A)網状血小板比率(%RP)とB)血中тромポエチン(TPO)の成績
ITP:特発性血小板減少性紫斑病 AA:再生不良性貧血
ChemoT:化学療法後の血小板減少症

投与，経時的に採血し，測定するものである。血小板の動態解析に非常に有用な検査法であるがアイソトープを使用すること，実施可能な施設がわが国においては数施設と限られていること，保険対象外の検査であること，などより実用的な検査とは言い難い。

d) 血小板の大きさによる鑑別

破壊が亢進しているときには骨髓より新生血小板が大量に放出される。新生血小板のサイズは大きいと考えられている。事実，ITPでは大血小板を多数認める。一方，AAでは血小板の大きさは正常である。血小板の大きさを検討することにより血小板減少が破壊の亢進によるものか，産生の低下によるものかを推測することができる³⁾。

2) 網状血小板の測定

a) 網状血小板

1990年 Kienastらは血小板をチアゾール・オレンジで染色し，細胞質に残存しているRNAを定量的に測定する方法を開発した⁴⁾。RNAが残存している血小板は赤血球における網状赤血球と同様，新生血小板と考えられ⁵⁾，網状血小板 (reticulated platelet, RP) と呼ばれている。

b) 測定法

多くの施設で各種の測定法が開発され，報告されている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。血小板をチアゾール・オレンジで染色し，フローサイトメータで解析する。染色条件や陽性判定基準の違いにより正常値は0.9%とするもの⁶⁾から14.2%とするもの⁴⁾などあり，標準的な方法は未だ確立していない。

c) 成績

RPの測定が血小板動態の解析に有用か否かを検討するためにすでに診断が確定しているITP例やAA例を対象にRPを測定した成績を図2A示す⁸⁾。化学療法により骨髓低形成となり，血小板減少をきたしている血液悪性腫瘍症例(ChemoT)も検討対象とした。健常人(N=60)における%RPは $7.7 \pm 2.7\%$ (平均 $\pm$ SD)であった。血小板数 $10 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下のITP例(N=65)においては著明な高値($23.8 \pm 11.6\%$)であった。一方，AA例(N=20)やChemoT例(N=22)ではほぼ正常域であった。これらの成績より血小板回転亢進時は%RP高値，血小板産生低下時は%RP正常との成績が得られる。言い換えると%RPを測定することにより血小板の動態を推測しうることを示している。

3) トロンボポエチンの測定

a) トロンボポエチン

トロンボポエチン (以下 TPO) は 1994 年 Kaushansky その他らにより報告された血小板産生を促進させるサイトカインである⁹⁾。血小板を産生する前駆細胞 (CFU-Meg など) の細胞膜に発現している c-Mpl (TPO のレセプター) に作用し、増殖シグナルを伝える。

TPO は肝臓で一定量が産生され¹⁰⁾、血中に放出される。一方、TPO は巨核球や血小板に結合し、血中から消失する¹¹⁾。それ故、血中の TPO レベルは巨核球や血小板の数により制御されている。

b) 測定法

ELISA を原理とする TPO の測定キット (Quantikine Human TPO Immunoassay, R&D Systems, Minneapolis, MN) が市販され、普及している。

c) 成績

ITP 症例や AA 例、ChemoT 例における TPO レベルの成績を図 2B に示す⁸⁾。健常人における TPO 値は 43 ± 29 pg/ml であった。ITP 症例では血小板数低値にもかかわらず TPO レベルはほぼ基準値以内 (74 ± 66 pg/ml) であった。一方、AA 例では 349 ± 210 pg/ml, ChemoT 例では 402 ± 329 pg/ml と著明な高値であった。ITP において TPO が高値でない理由は末梢の血小板数は低値であるが骨髓の巨核球数は増加しており、TPO は骨髓の巨核球に吸着されるためではないかと考えられている¹²⁾。

以上の成績より血小板産生低下例では TPO は著明な高値をとる、一方、ITP 例のように血小板破壊の亢進例では TPO はほぼ正常値をとることが分かる。この成績から TPO 値が著明な高値であれば血小板産生低下、血小板数低値にもかかわらず TPO がほぼ正常であれば血小板破壊の亢進あるいは消費の亢進と考えることができる。血小板減少症を鑑別診断していく上で重要な情報になりうると考えられる。

4. 血小板減少症の診断

1) 血小板減少をきたす疾患

血小板減少症を診察した場合に鑑別すべき代表的な疾患を表 1 に示す。血小板産生低下では AA や ChemoT が最も多い。血小板破壊の亢進では ITP、消費の亢進では播種性血管内凝固 (DIC) が代表的なものである。血小板分布の異常では肝硬変、巨大脾腫などがある。これらの疾患を上記の検査を組み合わせで鑑別診断していくことになる。

2) ITP の診断

表 1 に示す血小板減少症のなかで検査結果では血小板減少のみを示し、他の血液検査、肝機能など一般的な検査はすべて正常という疾患に ITP がある。日常臨床においても遭遇する機会が多い疾患である。以下に ITP の診断について言及する。

a) ITP の診断基準

ITP は血小板減少を示す以外他の血液検査所見に特徴はない。特異的な検査法がないため血小板減少を示す他の疾患をすべて否定する必要がある。1990 年に旧厚生省特定疾患特発性造血器障害調査研究班からだされた ITP の診断基準を表 2 に示す¹³⁾。現在もわが国で広く使用されている診断基準である。血小板数が 10 万/ μ l 以下であること、骨髓は正常、巨核球は正常ないし増加。唯一、疾患特異的な検査として血小板結合性免疫グロブリン G (PAIgG) 増量と記載されている。以上の所見に加えて血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できることが診断の要件である。否定する必要がある疾患として表 2 下段に示すような二十数種類の疾患があげられている。これらの疾患をすべて否定して初めて ITP との診断をつけることができる。

b) PAIgG の問題点

血小板表面に結合している IgG 量 (抗血小板抗体と考えられる) を測定する検査法であ

表 2 ITP の診断基準（厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班¹³⁾より抜粋）

1. 出血症状がある。
出血症状は紫斑（点状出血および斑状出血）が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。
2. 下記の検査所見を認める。
 - 1) 末梢血液
 - (1) 血小板減少
 $100 \times 10^9/l$ 以下。自動血球計数のときは偽性血小板減少に留意する。
 - (2) 赤血球および白血球は数、形態ともに正常
 ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある。
 - 2) 骨髄
 - (1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
 巨核球は血小板付着像を欠くものが多い。
 - (2) 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常
 顆粒球/赤芽球比 (M/E 比) は正常で、全体として正形成を呈する。
 - 3) 血小板結合性免疫グロブリン G (PAIgG) 増量
 ときに増量を認めないことがあり、他方、本症以外の血小板減少症においても増量を示しうる。
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる（注）
4. 1. および 2. の特徴を備え、さらに 3. の条件を満たせば、特発性血小板減少性紫斑病の診断を下す。除外診断にあったっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある。

（注）血小板減少をきたす疾患としては、薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本症に含める。先天性血小板減少症としては Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 異常症、Kasabach-Merritt 症候群がある。

図 3 血小板減少症において同時に測定した網状血小板比率 (%RP) と血中トロンボポエチン (TPO) の成績

る。ITP 症例では PAIgG 著増していることが多い¹⁴⁾。しかしながら ITP 以外の他の血小板減少例 (AA 例など) を測定しても PAIgG は高値を示すことが多い¹⁵⁾¹⁶⁾。このことから PAIgG 検査は特異性に問題があるとされている。

c) RP, TPO の活用

図 3 に ITP 症例, AA 症例, ChemoT 症例

で %RP と TPO を同時に測定した成績を示す⁸⁾。横軸に %RP, 縦軸に TPO 値をとり二次元のグラフとして示している。ITP 症例は %RP 高値, TPO はほぼ基準値以内の領域 (グラフ右下の領域) に位置する。一方, AA 例や ChemoT 例は %RP 基準値以内, TPO 高値の領域 (左上) に位置する。健常人は %RP, TPO ともに基準値以内 (左下) に位置する。

注意すべきことは %RP 高値, TPO 基準値以内の成績が得られたことが必ずしも ITP を意味しないことである。血小板減少の機序が ITP と同様の血小板破壊の亢進あるいは消費の亢進の機序によることを示しているにすぎない。ITP 診断の際に参考となるデータではあるが ITP 診断の決め手とはならないことを理解しておく必要がある。

d) Antigen capture ELISA

抗血小板抗体が結合する血小板表面の抗原の解析がすすみ、糖蛋白 (glycoprotein, GP) の

表3 ITPにおける抗 GPIIb-IIIa, 抗 GPIb-IX 抗体

報告者	方法	症例数	抗 GPIIb-IIIa 抗体 陽性率	抗 GPIb-IX 抗体 陽性率
Kiefel et al. ²⁰⁾	MAIPA	29	72	76
McMillan ²¹⁾	Immunobead	142	62	22
Macchi et al. ²²⁾	PAICA	20	45	10
Warner et al. ¹⁹⁾	MAIPA	56	57	50
Kosugi et al. ²³⁾	MACE	101	41	ND

MAIPA: monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens

PAICA: platelet-associated IgG characterization assay

MACE: modified antigen capture ELISA

ND: not determined

GP IIb-IIIa や GP Ib-IX が抗原として注目されている¹⁷⁾。そこでこれらの糖蛋白に対するモノクローナル抗体を用いて糖蛋白をマイクロプレートに固相し、抗血小板抗体を検出する測定系が開発された¹⁸⁾。表3に現在までに報告されている ITP における抗 GPIIb-IIIa 抗体および抗 GPIb-IX 抗体の陽性率を示す^{19~23)}。ITP の40~70%の症例で抗 GP IIb-IIIa 抗体や抗 GPIb-IX 抗体が陽性である。この検査法の感度はやや低いが特異性は非常に良好である¹⁹⁾。残念ながら現段階ではキット化されていないため一部の施設で検討されているに過ぎず、普及するには至っていない。

e) ELISPOT

抗 GP IIb-IIIa 抗体や抗 GP Ib-IX 抗体などの抗血小板自己抗体は B リンパ球で産生される。そこで B リンパ球がこれらの抗血小板自己抗体を産生しているか否かを検査する方法が開発された²⁴⁾。GP IIb-IIIa などを固相したマイクロプレー上で患者末梢血単核球を培養し、B リンパ球が産生した抗 GP IIb-IIIa 抗体などを酵素抗体法で検出するものである。

f) ITP の新しい診断基準の検討

1990 年に定められた ITP の診断基準¹³⁾はすでに13年経過しており、再検討しようとの動きがある。現在は%RP や TPO, antigen capture ELISA, ELISPOT などの検査が ITP 診断に有用か否かの多施設共同研究がスタートしている。数年以内に最新の検査法を取り入れた

新しい診断基準が公布される予定である。

5. 特発性血小板減少性紫斑病の治療

1) 標準的な治療法

a) 治療開始のタイミング

治療開始のタイミングについてはさまざまな意見がある。アメリカ血液学会が示している ITP 治療のガイドライン²⁾においても統一した案はだされていない。

図4に標準的な治療法の流れを示す。基本的には血小板数と出血症状を考慮して決定する。血小板数が1万/ μ l 以下の場合や鼻出血や歯肉出血、性器出血が続く場合 (wet bleeding) には治療を開始する。血小板数が1万/ μ l 以上あり体表に紫斑が散在する程度 (dry bleeding) であれば無治療で経過観察する。

b) 慢性型 ITP の治療法

慢性型 ITP の標準的な治療法は旧厚生省の特発性造血器障害調査研究班により示されている¹³⁾。各種治療法の成績を表4²⁵⁾に示す。

イ) 副腎皮質ホルモン

第一選択は副腎皮質ホルモンである。プレドニゾロン換算で0.5~1 mg/Kg/日を投与する。2~3週間投与し血小板数が上昇してくれば徐々に減量、血小板数を3万/ μ l 以上に維持しうるプレドニゾロン量を投与する。

ロ) 摘脾、特に腹腔鏡下摘脾

プレドニゾロン減量あるいは中止により血小

表 5 ITP 症例におけるヘリコバクタ・ピロリ除菌効果

報告者	症例数	HP 感染症例	除菌症例	除菌成功症例	有効症例
Gasbarrini et al, 1998 ²⁸⁾	18	11	11	8	8
Jarque et al, 2001 ³¹⁾	56	40	32	23	3
Emilia et al, 2001 ²⁹⁾	30	13	13	12	6
Veneri et al, 2002 ³²⁾	35	25	16	15	11
Kohda et al, 2002 ³⁰⁾	40	25	19	19	12
Hashino et al, 2003 ³³⁾	22	14	14	13	5
Hino et al, 2003 ³⁴⁾	30	21	21	18	10
倉田他, 2003	58	29	21	18	9

図 5 ITP 症例に対するピロリ除菌療法後の血小板数の経時的経過

ている。今後は ITP に対する第一選択の治療法になるであろう (図 4 参照)。といっても若年者でのピロリ感染率はそれほど高くなく、今後、感染率はさらに低下すると思われ、ピロリ除菌対象症例はそれほど多くないのではないかとと思われる。

4) 抗 CD20 MAb 抗体の投与

B 細胞性の悪性リンパ腫などに使用される抗 CD20 MAb が ITP にも有効と報告されている³⁵⁾。Stasi らは 25 例の成人慢性型 ITP 症例に投与し、5 例で血小板数 10 万/ μ l 以上に上昇、5 例で 5 万/ μ l 以上に上昇したと報告している。有効であった症例のうち 4 例では 3 カ月後も血小板数 15 万/ μ l 以上を維持したが、他の症例では 2 カ月後には血小板数は元の値に戻った。副作用は発熱、寒気、嘔気など軽度のもので投与を中止した例はなかった。抗 CD20 MAb 投与後 1 週～6 カ月まで末梢血の B リンパ球は著減し、9 カ月以降に回復している。こ

の間、特に易感染性などは認められなかった。今後、適応症例の検討、投与スケジュールの検討、安全性の検討などをしていく必要がある。

5) 治験段階の治療法

a) 抗 CD40L モノクローナル抗体の投与

近年の免疫学の進歩により抗体産生の詳細なメカニズムが明らかになってきた。抗原呈示細胞からの刺激により T 細胞は活性化され細胞表面に CD40L を発現するようになる。発現した CD40L が B 細胞の CD40 に結合し B 細胞を活性化し抗体産生細胞へと分化・増殖さす。自己抗体の産生機序も同様であると考えられている。

この一連の過程の一箇所をブロックすることにより自己抗体の産生を阻止することができる。CD40L に対するモノクローナル抗体を投与すると T 細胞からの刺激が入らないため抗原特異的な B 細胞の分化・増殖が抑えられ、自己抗体産生 B 細胞はアポトーシスに陥ると考えられている。

ITP のモデルマウスである (NZW x BXSB) F1 マウス³⁶⁾ は生後 12 週まで血小板数は正常で、100 万/ μ l 前後である。12 週以後、徐々に血小板数は減少し、20 週頃には 20 万/ μ l 前後にまで低下する。このモデルマウスに生後 5 週目より抗 CD40L MAb を毎週投与すると血小板数は低下しなくなる。また血小板表面に結合している抗体 (PAIgG) や血清中の抗体 (PBIgG) の産生も抑えられる。

ITP 症例に対するヒト化抗 CD40L MAb の

治験はわが国および米国において第 I 相試験が行われた。その成績によると抗 CD 40 L MAb 10 mg/Kg 投与群の一部症例で血小板数の上昇が認められ、ITP 治療に有望ではないかとの成績が得られている³⁷⁾。

b) トロンボポエチン投与

ITP 症例においては血中の TPO 値が高値でないことより相対的に TPO が不足しているのではないかと推測される。そこで TPO を投与すると血小板産生が亢進し、血小板数の増加が得られるのではないかと期待される。

前述の ITP のモデルマウスに TPO を 30 μ g/Kg/day, 連日あるいは隔日静脈内投与すると血小板数は正常値まで回復する³⁸⁾。

ITP 症例における TPO の第 I/II 相治験はわが国において行われた³⁹⁾。この治験で 0.5 μ g/Kg/day 投与された 4 例中 3 例で血小板数の上昇を認め、うち 2 例では血小板数が 70 万/ μ l 以上に達し、危険との判断で治験は中止となった。

TPO を投与すると稀に TPO に対する中和抗体が産生されることがある。中和抗体が出現すると長期にわたって汎血球減少症を引き起こす⁴⁰⁾。これらの症例に投与された TPO は PEG-rHuMGDF でポリエチレングリコールが付加された TPO である。ポリエチレングリコールの付加が中和抗体産生に関与しているのではないかと考えられ PEG-rHuMGDF による治験は中止となっている。

6) 難治性 ITP に対して試みられている治療法

a) 造血幹細胞移植法

Lim ら⁴¹⁾ は難治性の ITP 症例に対して大量の免疫抑制剤を投与し、その後、自己末梢血幹細胞移植を施行した 2 症例を報告している。その報告によると採取のためにエンドキサン 1 g の投与、移植前にエンドキサン 50 mg/kg を 4 日間投与する治療を行った後、自己末梢血幹細胞を戻している。この治療により 2 例とも完全寛解に達したとしている。移植の前処置として

投与したエンドキサンなどの免疫抑制剤の大量投与が ITP に対し有効に働いたのではないかと推測している。

b) 多剤併用化学療法

1993 年 Figueroa ら⁴²⁾ は ITP 症例に対して多剤併用化学療法を行った成績を報告している。ホジキン病に ITP が合併していた 1 例に化学療法を行い、ホジキン病とともに ITP も完全寛解に達した経験から ITP の 10 例に多剤併用化学療法（エンドキサン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、プロカルバジンあるいはエトポシド）を施行し、6 症例で寛解、2 例で部分寛解したと報告している。重篤な副作用は見られていない。

5. おわりに

血小板減少症の病態解析法、鑑別診断法、治療法を紹介した。近年、網状血小板や TPO の測定など新しい検査法が登場し、さらに正確に血小板の動態を解析することが可能となってきた。これらの検査法が広く普及し、臨床の現場で測定可能になる日が早くくることを期待したい。血小板減少症の治療、特に ITP の治療は標準的な治療法に加えてピロリ除菌療法など非常に有望な治療法が登場してきた。これらの新しい治療法の位置づけが今後、早急に検討すべき課題であろう。

文 献

- 1) Schrezenmeier H, Muller H, Gunsilius E, Heimpel H, Seifried E: Anticoagulant - induced pseudothrombocytopenia and pseudoleukocytosis. *Thromb Haemost* 73: 506-513, 1995.
- 2) George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, Blanchette VS, Bussel JB, Cines DB, Kelton JG, Lichtin AE, McMillan R, Okerbloom JA, Regan DH, Warrior I: Idiopathic thrombocytopenic purpura: A practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88: 3-40, 1996.
- 3) Niethammer AG, Forman EN: Use of the platelet histogram maximum in evaluating thrombocytopenia. *Am J Hematol* 60: 19-23, 1999.

- 4) Kienast J, Schmitz G: Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: A diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood* **75**: 116-121, 1990.
- 5) Dale GL, Friese P, Hynes LA, Burstein SA: Demonstration that thiazole-orange-positive platelets in the dog are less than 24 hours old. *Blood* **85**: 1822-1825, 1995.
- 6) Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, Carmody MB, Vary CPH, 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.
- 7) 林 悟, 押田真知子, 清井映男, 田所誠司, 柏木浩和, 本田繁則, 富山佳昭, 倉田義之: 網状血小板測定法の基礎的検討および各種血小板減少症における網状血小板比率の測定. *臨床血液*, **40**: 205-212, 1999.
- 8) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y: Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycofocalin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* **115**: 656-664, 2001.
- 9) Kaushansky K, Lok S, Holly RD, Broudy VC, Lin N, Bailey MC, Forstrom JW, Buddle MM, Oort PJ, Hagen FS, Roth GJ, Papayannopoulou T, Foster DC: Promotion of megakaryocyte progenitor expansion and differentiation by the c-Mpl ligand thrombopoietin. *Nature* **369**: 568-571, 1994.
- 10) Shimada Y, Kato T, Ogami K, Horie K, Kokubo A, Kudo Y, Maeda E, Sohma Y, Akahori H, Kawamura K, Miyazaki H: Production of thrombopoietin (TPO) by rat hepatocytes and hepatic cell lines. *Exp Hematol* **23**: 1388-1396, 1995.
- 11) Kuter DJ, Rosenberg RD: The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. *Blood* **85**: 2727-2730, 1995.
- 12) Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, Shiraga M, Honda S, Kanakura Y, Matsuzawa Y: Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* **93**: 704-706, 1996.
- 13) 蔵本 淳: 特発性血小板減少性紫斑病分科会報告. 厚生省特定疾患特発性造血器障害調査研究班平成2年度研究業績報告集. P59, 1990.
- 14) Dixon R, Rosse W, Ebbert L: Quantitative determination of antibody in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **292**: 230-236, 1975.
- 15) Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, Garvey-Williams J, Santos A, Meyer R, Powers P: A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Brit J Haematol* **71**: 97-105, 1989.
- 16) 倉田義之: 血小板関連IgG. *Annual Review 血液* 1992. p188-195, 1992.
- 17) Woods VL, Kurata Y, Montgomery RR, Tani P, Mason D, Oh EH, McMillan R: Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* **64**: 156-160, 1984.
- 18) Menitove JE, Pereira J, Hoffman R, Anderson T, Fried W, Aster RH: Cyclic thrombocytopenia of apparent autoimmune etiology. *Blood* **73**: 1561-1569, 1989.
- 19) Warner MN, Moore JC, Warkentin TE, Santos AV, Kelton JG: A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* **104**: 442-447, 1999.
- 20) Kiefel V, Santoso S, Kaufmann E, Mueller-Eckhardt C: Autoantibodies against platelet glycoprotein Ib/IX: a frequent finding in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* **79**: 256-262, 1991.
- 21) McMillan R: Clinical role of antiplatelet antibody assays. *Sem Thromb Hemost* **21**: 37-45, 1995.
- 22) Macchi L, Clofent-Sanchez G, Marit G, Bihour C, Durrieu-Jais C, Besse P, Nurden P, Nurden AT: PAICA: A method for characterizing platelet-associated antibodies - Its application to the study of idiopathic thrombocytopenic purpura and to the detection of platelet-bound c7E3. *Thromb Haemost* **76**: 1020-1029, 1996.
- 23) Kosugi S, Tomiyama Y, Honda S, Kato H, Kiyoi T, Kashiwagi H, Kurata Y, Matsuzawa Y: Platelet-associated anti-GPIIb-IIIa autoantibodies in chronic immune thrombocytopenic purpura recognizing epitope close to the ligand-binding site of glycoprotein (GP) IIb. *Blood* **98**: 1819-1827, 2001.
- 24) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y: Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* **168**: 3675-3682, 2002.
- 25) Berchtold P, McMillan R: Therapy of chronic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood* **74**: 2309-2317, 1989.
- 26) Tanoue K, Hashizume M, Morita M, Migoh S, Tsugawa K, Yagi S, Ohta M, Sugimachi K: Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* **177**: 222-226, 1999.
- 27) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Moreli A, Rossi E, Schoni M, Vest M, Wagner HP: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* **1**: 1228-1230, 1981.
- 28) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* **352**: 878, 1998.
- 29) Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, Torelli G: *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **97**: 812-814, 2001.
- 30) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, Sato Y, Matsunaga T, Niitsu Y: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* **118**: 584-588, 2002.
- 31) Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, Jimenez C, Martin G, Martinez JA, Sanz GF, Ponce J, Sanz MA: Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Brit J Haematol* **115**: 1002-1003, 2001.

- 32) Veneri D, Franchini M, Gottardi M, D'Adda M, Ambrosetti A, Krampera M, Zanetti F, Pizzolo G: Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* **87**: 1177-1179, 2002.
- 33) Hashino S, Mori A, Suzuki K, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N, Kato N, Tanaka J, Imamura M, Asaka M: Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* **77**: 188-191, 2003.
- 34) Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, Higuchi K, Arakawa T: Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* **82**: 30-32, 2003.
- 35) Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S: Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **98**: 952-957, 2001.
- 36) Mizutani H, Furubayashi T, Kuriu A, Take H, Tomiyama Y, Yoshida H, Nakamura Y, Inaba M, Kurata Y, Yonezawa T, Tarui S, Ikehara S: Analyses of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura-prone mice by platelet transfer experiments between (NZW x BXSB) F1 and normal mice. *Blood* **75**: 1809-1812, 1990.
- 37) George J, Raskob G, Bussel J, Cobos E, Green D, Malone R, Rutherford C, Wasser J, TenHoor C, Nadeau K: Safety and effect on platelet count of single-dose monoclonal antibody to CD40 ligand (ANTOVA™) in patients with chronic ITP. *Blood* **92**: Suppl 1, 707a, 1998.
- 38) Shibuya K, Akahori H, Tahara E, Kato T, Miyazaki H: Pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor effectively improves thrombocytopenia in a murine model of idiopathic thrombocytopenic purpura, (NZW x BXSB)F1. *Blood* **92**: Suppl 1, 376a, 1998.
- 39) Nomura S, Dan K, Hotta T, Fujimura K, Ikeda Y: Effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **100**: 728-730, 2002.
- 40) Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A, Glaspy J, Roberts M, Kuter DJ: Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* **98**: 3241-3248, 2001.
- 41) Lim SH, Kell J, Al-Sabah A, Bashi W, Bailey-Wood R: Peripheral blood stem-cell transplantation for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Lancet* **349**: 475, 1997.
- 42) Figueroa M, Gehlsen J, Hammond D, Ondreyco S, Piro L, Pomeroy T, Williams F, McMillan R: Combination chemotherapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **328**: 1226-1229, 1993.