

パネルディスカッションⅡ：「血小板減少症の診断と治療」

ITP の診断と治療

野村昌作

市立岸和田市民病院 血液内科

要旨

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) における血小板減少の主要な原因は、血小板膜に反応する抗血小板抗体と考えられており、特に血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa を認識する抗体が多く検出される。ITP は厚生労働省の難治性特定疾患のひとつにも指定されており、最近、新しい診断基準および治療ガイドラインの作成も実施されている。ITP における最も重要な検査は、抗血小板抗体の証明であり、新しい知見に基づいたいくつかの検査法が確立されつつある。GPIIb/IIIa と反応する自己抗体を直接検出する方法としては monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA) 法が用いられている。また、抗血小板抗体を産生する B 細胞を直接検出する方法としては、enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法と呼ばれるものがある。ITP では健常人に比較して網状血小板が有意に増加している症例が多く、また巨核球の増殖分化促進作用をもつ造血因子であるトロンボポエチンの著明な増加が認められない。このことから、網状血小板比率の増加とトロンボポエチンの正常範囲内もしくは軽度の増加にとどまるという項目が、新しい ITP の診断基準に含まれている。

ITP 治療の基本原則は、出血症状の改善に主体をおくという点であり、慢性 ITP では、血小板数は必ずしも正常値まで増加させる必要はない。標準的な治療法としては、ステロイド薬や免疫抑制薬の使用であるが、緊急時には、メチルプレドニゾロンパルス療法やγグロブリン大量療法が用いられることもある。さらに根治療法としては、摘脾が実施される。一方、新しい治療法としては、ヘリコバクター・ピロリ菌の除菌療法や、抗 CD20 モノクロー

ナル抗体 (リツキシマブ) による免疫抑制療法、さらにはトロンボポエチンのレセプターを刺激する薬剤も開発されつつある。

キーワード

特発性血小板減少性紫斑病, 抗 GPIIb/IIIa 抗体, 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B リンパ球, トロンボポエチン, ヘリコバクター・ピロリ除菌

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) は、血小板減少に基づく出血症状を主体としているにもかかわらず、血小板減少をきたす特別な原因疾患が認められず (表 1)、また赤血球系や白血球系には本質的な異常がなく、かつ骨髄における巨核球系の低形成も認められないことを特徴とする疾患である¹⁾。ITP は厚生労働省の難治性特定疾患のひとつにも指定されており、新しい診断基準および治療ガイドラインの作成も実施されている (表 2)²⁾³⁾。本稿では、ITP の病態を解説するとともに、その診断の糸口となる抗血小板抗体に関する新しい検査法の概略、および ITP の治療法について概説したい。

1. ITP の原因と発症メカニズム

1) 原因

ITP の原因については今なお完全には解明されていない⁴⁾。しかし、血小板減少のメカニズムについては免疫学的な機序が関与するのは確実であり、ITP は自己免疫疾患の範疇に属している。発症から治癒までの経過により急性型と慢性型に分類され、急性型は 6 ヶ

表1 血小板数低下の原因と発症機序

原因	発症機序	疾患例
血小板の産生障害	1. 骨髄巨核球数の減少	再生不良性貧血、骨髄低形成または骨髄抑制(白血病・悪性リンパ腫・癌の骨髄浸潤、薬剤性骨髄障害、放射線障害)、巨核球障害(無巨核球性血小板減少性紫斑病、ウイルス感染)
	2. 骨髄巨核球数正常ないし増加	巨赤芽球性貧血、骨髄異形成症候群(無効小体産生(MDS)、発作性夜間血色素尿症)
	3. 血小板減少を伴う遺伝性疾	Wiscott-Aldrich 症候群、Bernard-Soulier 症候群、Mey-Hegglin 異常
	4. 血小板産生の調節異常	周期性血小板減少症
血小板の破壊亢進	1. 免疫学的機序	
	a. 血小板自己抗体	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、全身性エリテマトーデス(SLE)、後天性免疫不全症候群(AIDS)、悪性リンパ腫、ウイルス感染症(インフルエンザ、風疹)、抗リン脂質抗体症候群(APS)
	b. 薬剤惹起性抗体	キニジン、サルファ剤などによるもの
	c. 血小板同種抗体	新生児血小板減少症、輸血後紫斑病
	2. 血栓形成に伴う消費	播種性血管内凝固症候群(DIC)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、血管腫
血小板分布異常	血小板の貯留(脾腫)	肝硬変、Banti 症候群(脾機能亢進症)、髄外造血を伴った骨髄繊維症
血小板の喪失 または希釈効果	血小板の体外への喪失 または希釈	大量出血、体外循環 大量輸血

表2 血小板数低下の原因と発症機序

原因	発症機序	疾患例
血小板数減少(10万/ μ l以下)	1. 末梢塗抹標本で3系統すべてに明らかな形態異常を認めない。 2. 以下の検査所見のうち3つ以上を満たす 1) 貧血がない 2) 白血球数が正常 3) 末梢血中の抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞の増加 4) 血小板関連抗GPIIb/IIIa抗体の増加 5) 網状血小板比率の増加 6) 血漿トロンボポエチンは軽度上昇にとどまる。 3. 他の免疫性血小板減少性紫斑病(SLE、リンパ増殖性疾患、HIV感染症、肝硬変、薬剤性など)を除外できる	

ITPの診断には、上記の4項目全てを満たすこと。ただし、4項目を満たしてもITPに非典型的な所見を認める場合は骨髄検査を行うことが望ましい。

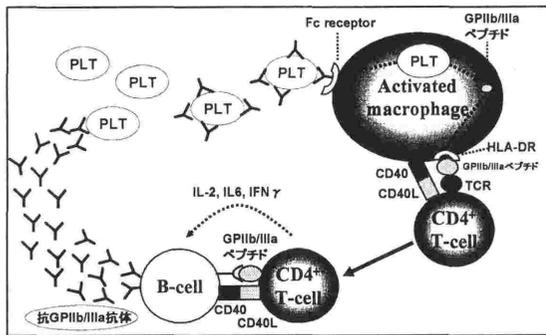
月以内に自然寛解し、慢性型は長期にわたって血小板減少が続く。急性型は小児に多くみられるが、慢性型は成人女性に好発する傾向がある。ITP患者では、ときに家系内に自己免疫疾患を発症したり、膠原病に移行するよ

うな場合もみられる。これらの事実より、ITPではいずれかの免疫調節機構に変調を示す遺伝的要因があつて、そこに環境因子が加わることによって発病する可能性が示唆されている¹⁾。しかし、HLA抗原とITPとの関連性については、血清学的な検討では一定の見解は得られず、現在のところ免疫遺伝素因の関与は否定的である。一方、DNAタイピングによる検討では、一部のHLAクラスIIアリルについて抗血小板抗体産生メカニズムなどの発症要因に関与している可能性が指摘されている⁵⁾⁻⁷⁾。

2) 抗血小板抗体産生のメカニズム

ITPにおける血小板減少の主要な原因は、血小板膜に反応する抗血小板抗体と考えられている。抗血小板抗体産生のメカニズムは完全には解明されていないが、B細胞からの抗体産生には、CD4⁺T細胞からのヘルパー活性を介するT細胞依存性と非依存性の二つの機序が想定されている。ITPでは、血小板膜糖蛋白(glycoprotein; GP) IIb/IIIaを認識する抗体が多く検出されるが、この抗GPIIb/IIIa抗体とHLAクラスII遺伝子との間には一部相関性がみられる場合がある⁵⁾⁶⁾。またKuwanaら⁸⁾は、ITP患者の末梢血中に存在する血小板を認識するCD4⁺T細胞の一部がGPIIb/IIIaを認識することを明かにしている。GPIIb/IIIa反応性T細胞はHLA-DRで拘束されたCD4⁺T細胞であり、抗原提示細胞の刺激によって抗血小板抗体産生が誘導される。そのメカニズムは、抗原提示細胞上のHLAクラスII分子上に提示されたGPIIb/IIIa由来ペプチドをGPIIb/IIIa反応性CD4⁺T細胞が認識し活性化され、さらにサイトカインやCD40-CD40リガンド(CD154)などを介してB細胞を刺激した結果抗体産生が誘導されると考えられている(図1)³⁾⁸⁾⁹⁾。これらの反応の出発点すなわち自己反応性T細胞を活性化するのは、GPIIb/IIIaの潜在性ペプチドであり、このペプチドの発現は主に脾臓内において起こっている¹⁰⁾。

図1 ITPにおける抗血小板抗体産生のメカニズム



抗血小板抗体が結合した血小板は、まずマクロファージのFcレセプターを介して貪食され、マクロファージ内で分解される。次に、マクロファージ内において GPIIb/IIIa 由来の潜在性ペプチドが生成され、HLA-DR 上に抗原として提示される。提示されたペプチドは、CD4⁺のT細胞上のレセプター(TCR)に結合し、CD40-CD40Lの活性化を経て情報が伝達される。さらに、CD4⁺のT細胞上は、このGPIIb/IIIaの情報をB細胞に伝達し、サイトカインの働きによって活性化されたB細胞は、抗GPIIb/IIIa抗体を生成する。(文献⁹を参考にして著者作)

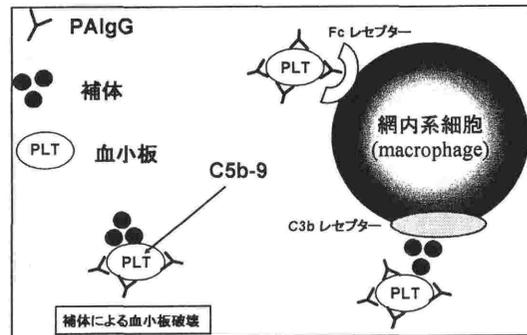
3) 抗血小板抗体対応抗原

従来、血小板抗体の検索は血清を対象にして実施されてきたが、現在では血清中の抗体よりも血小板表面上に結合している免疫グロブリンG (platelet-associated IgG; PAIgG)の測定が重要と考えられている¹¹⁾。ただしPAIgGは、ITP以外の疾患でも高値を示すことがあるので、その解釈には注意を要する¹¹⁾。一方、血小板抗体の結合している血小板表面の対応抗原の検討も行われ、GPIIb/IIIaやGPIb/IXが注目されている¹²⁾。

4) 病態

ITPにおける血小板減少のメカニズムに関しては、血小板上に付着したPAIgGのFc部分がマクロファージのFcレセプターに取り込まれて起こったり、あるいはPAIgGが補体を活性化して細胞破壊を起こすというようなことが考えられている(図2)。これらのメカニズムに影響するものとして、サイトカインの存在が挙げられる。例えば、マクロファージ・コロニー刺激因子(macrophage-colony stimulating factor; M-CSF)のような造血因子は、単球・マクロファージの機能を高め、網

図2 血小板破壊のメカニズム



抗血小板抗体が血小板に反応すると少なくとも二つのメカニズムにより血小板が破壊される。ひとつは、抗体による補体系の活性化(C5b-9産生)に基づく血小板破壊であり、もうひとつは網内系細胞(マクロファージ)のFcレセプターを介した血小板破壊である。(著者作成)

内系による血小板破壊を亢進させる可能性がある¹³⁾。ITPにおけるサイトカイン産生のパターンは、ほとんどがTh1優位であるが¹⁴⁾、近年その発症にも関与が想定されているヘリコバクター・ピロリ菌感染に関連したITPでは、IL-1β、IL-6、TNF-αなどの炎症性サイトカインの誘導が観察され、これらがITPの病態にかかわっている可能性もある¹⁵⁾。また、細胞障害性T細胞(cytotoxic T-lymphocyte: CTL)が介する血小板破壊のメカニズムや¹⁶⁾、Fas-Fasリガンドを介してのT細胞のアポトーシスの関与など免疫システムに関する様々なメカニズムが検討されている¹⁷⁾。

2. ITPの検査法

ITPの診断には血小板減少症の鑑別診断が必要であり、表1に挙げたような各種疾患を除外する必要がある。特に血小板数が減少しているにもかかわらず全く出血症状がみられないような症例では、治療を開始する前に偽性血小板減少症を否定しておくことが必要である。これは、抗凝固薬を加えた末梢血塗抹標本を観察し、血小板凝集塊が認められれば容易に鑑別可能である。ITPでは血小板破壊亢進に伴う代償性産生が起こっているため、血小板の形態異常や巨大化が認められることが多い。さらにITPでは、抗血小板抗体以外

に、抗核抗体や抗 DNA 抗体などの自己抗体が出現することが多く、また膠原病の初期症状として血小板が減少していることもあるので、各種自己抗体の検査を実施しておく必要がある。しかし、最も重要な検査は抗血小板抗体の証明であり、最近では前述した ITP の病態における新しい知見に基づいたいくつかの検査法が確立されつつある。

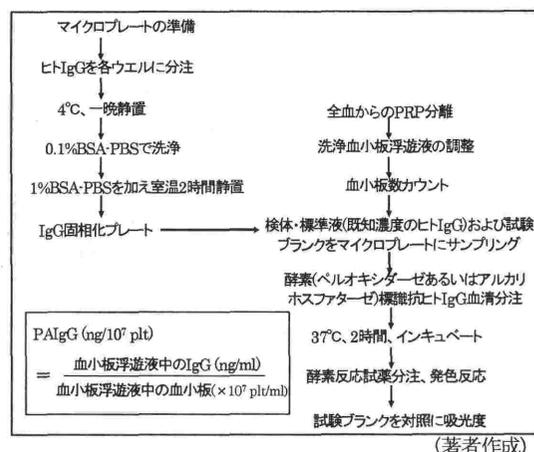
1) PAIgG

PAIgG は、血小板表面上に結合している免疫グロブリン G 成分の総称であり、ITP において診断的意義をもつと考えられてきた¹¹⁾。これは血小板数の減少が著しい ITP 例では PAIgG の陽性率が高く、しかも血小板数が上昇すると、逆に PAIgG が減少する場合が多いという理由による。最近、ITP 症例での保険適応が認められるようになったが、PAIgG が高値というだけでは ITP の確定診断には至らない。また、欧米でのガイドラインでは ITP の診断に PAIgG の測定は不要とされており¹⁸⁾、診断的意義については否定的な意見も多い。代表的な測定法は Micro ELISA 法である。図 3 に示すように、まずマイクロプレートの各ウェルに一定量の IgG 溶液を加え、4℃で一晩放置する。次に、IgG 溶液を捨てた後、BSA-PBS を加え、非特異的な蛋白のウェルへの吸着を防ぐ。洗浄後、IgG 固層化プレートに血小板サンプルと酵素標識抗ヒト IgG 血清を加え、ウェルに結合した酵素標識抗ヒト IgG 量より PAIgG 量を測定する。本法は定量法であり、手技も容易で、またアイソトープを必要としないので、比較的多くの施設で実施されている。micro ELISA 法での正常値は、おおむね 25~50 ng/10⁷ platelets 以下である。

2) 特異的抗血小板自己抗体測定法

先述したように ITP の抗血小板自己抗体が認識する対応抗原として GPIIb/IIIa や GPIb/IX が同定されるようになり、これらの膜糖蛋白と反応する自己抗体を直接検出する方法が開発されるようになった¹¹⁾¹²⁾。モノクローナル抗体を用いた antigen-capture assay がよく用いられており、PAIgG よりもさらに

図 3 microELISA 法による PAIgG の測定原理

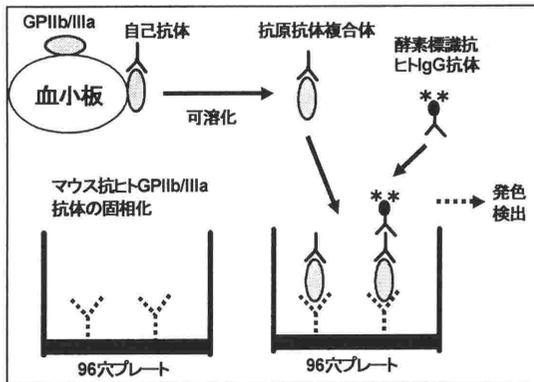


血小板抗体としての特異性は高いと考えられている。代表的な方法は、monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen (MAIPA) 法である(図 4)。まずはじめに、抗 GP モノクローナル抗体を固相化し、次に可溶化した被検血小板を加え反応させる。目的とされる GP は、モノクローナル抗体と反応して捕捉される。この GP と結合しているヒト IgG 量を酵素標識抗ヒト IgG を加え発色させ測定する。本法では、抗 GP モノクローナル抗体に結合する特定の抗原に対する IgG しか検出できないし、モノクローナル抗体と自己抗体が同一もしくは近傍のエピトープを認識する場合に結合部位を競合してしまうために、検出感度があまり高くない。しかし、PAIgG に比較した場合、感度はやや劣るものの検出抗体の特異性は圧倒的に高いと考えられている¹⁾¹²⁾。

3) enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法

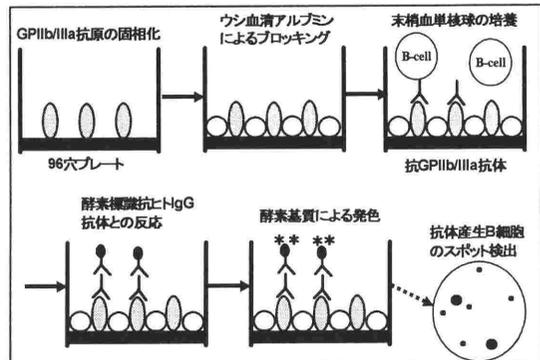
PAIgG の測定と同様の理由で、病態と関連する抗血小板抗体の検出には患者の血清や血漿よりも直接血小板を試料として用いることが重要と考えられる。したがって、抗血小板抗体検出法としては、患者血小板を溶解させるという煩雑なステップが加わることとなる。そこで、Kuwana ら¹⁹⁾は、抗血小板抗体ではなく、それらを産生する B 細胞を検出する方法

図 4 MAIPA 法による血小板膜糖蛋白 (GP) IIb/IIIa 抗体の測定



プレートに固相化した抗ヒト GPII/IIIa 抗体と可溶化した抗原抗体複合体を反応させ、酵素標識抗体で発色・定量する。GP 抗体の種類を変えると、抗 GPII/IIIa 抗体以外の抗血小板抗体の測定が可能である。(文献¹²⁾を参考にして著者作成)

図 5 抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞を検出する ELISPOT 法の測定



B 細胞から生成された抗プレートに固相化した抗 GPII/IIIa 抗体を、プレート上に固相化した GPII/IIIa 抗原で capture する。酵素標識の抗ヒト IgG 抗体で発色させると抗体産生 B 細胞がプレート上にスポットとして検出される。(文献¹⁹⁾より改定して引用)

を報告した。これは enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法と呼ばれるものであり、測定原理は図 5 に示すようなものである。96 穴のプレート上に精製した GPIIb/IIIa 抗原を固相化し、ウシ血清アルブミンで非結合部位をブロックした後に、その膜上で患者末梢血から分離した単核球を培養する。その間に B 細胞から分泌された抗 GPIIb/IIIa 抗体は固相化 GPIIb/IIIa と結合する。洗浄後に酵素標識抗ヒト IgG 抗体を用いて発色させ、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞が存在した部位を膜上のスポットとして検出することができる。この方法は GPIIb/IIIa 抗体を測定する MAIPA 法に比べて感度・特異性ともに優れており、ITP の新しい診断基準にも含まれている²³⁾。

4) 網状血小板

ITP では健常人に比較して網状血小板と大型血小板が有意に増加している症例が多い。網状血小板は血小板回転を反映する検査法として有用であると考えられており、ITP 患者の多くで血小板寿命が短縮し、血小板回転が亢進しているため、結果的に血清中に網状血小板が増加しているものと思われる。従来のアイソトープで標識した血小板を用いる血小板回転の測定法は操作が煩雑で、特定の施設では行えない欠点であったが、網状血小板は

自動測定装置を用いて簡便に測定できるという利点がある²⁰⁾。網状血小板は幼弱な血小板であり、ITP 患者では末梢での血小板破壊亢進を反映して流血中に残存する血小板に占める網状血小板の比率が高くなるわけである。網状血小板比率の増加という項目も新しい診断基準の中に盛り込まれている²³⁾。

5) トロンボポエチン

トロンボポエチンは、巨核球の増殖分化促進作用をもつ造血因子であり、血小板産生の過程において重要な役割を果たしている²¹⁾。血小板減少と巨核球減少で血清 TPO 濃度は増加し、特に再生不良性貧血、無巨核球性血小板減少症で高値がみられる。しかし、ITP ではむしろ軽度の増加を示すのみである²²⁾。この理由としては、TPO 濃度は骨髓中の巨核球を中心として制御されており、その結果、骨髓巨核球とは逆相関の関係を示し、巨核球低形成を呈する再生不良性貧血や無巨核球症で上昇すると考えられている。ITP では巨核球は正常もしくは増加しているので、正常あるいは軽度の上昇にとどまると想定される。したがって、TPO の著増があればまず ITP を除外することができる。TPO も新しい ITP の診断基準に含まれている²³⁾。

3. ITP の治療法

1) ITP の一般的な取り扱い

ITP 治療の基本原則は、出血症状がない場合は経過を観察するという点である。出血症状の改善に治療の主体をおき、患者ができるだけ日常生活を普段通りに送ることができるように努めることが慢性 ITP 治療において最も重要であるといえる²³⁾。慢性 ITP では、血小板数は必ずしも正常値まで増加させる必要はなく、血小板数が 5 万以上であれば、通常出血症状はみられないので、とりあえずこのレベル以上に維持することが目標となる。また経過が長期にわたっており、血小板数減少が著明にもかかわらず出血症状がみられないときも、未治療で経過を観察する場合が多い。難治性 ITP の管理も、基本的には出血症状の有無が重要なポイントとなる。

2) 従来からの ITP の治療法

a) メチルプレドニゾロンパルス療法

1,000 mg/日を 1 日 1 回点滴静注し、3 日間連続で投与するものである。作用機序は、消炎・免疫抑制作用が主で、通常のステロイド療法と基本的には大差がないと考えられる。副作用が少なく早期の血小板増加が期待しうる。

b) ダナゾール

男性ホルモン剤であり、1 日量 400 mg 程度を投与する。効果は一過性のことが多く、また副作用として肝機能障害・男性化作用に注意する。

c) γ-グロブリン

Imbach ら²⁴⁾によって報告された強力かつ確実性の高い ITP 治療法である。作用メカニズムの大部分は Fc 部分に依存したものである。Fc 部分を保有したインタクト型のもを使用すべきである。投与量としては、200~400 mg/kg/day を連続 5 日間投与することが多い。血小板数増加効果は速やかに起こり、ステロイド無効の難治性 ITP 症例にも有効なことが多い¹³⁾。副作用はほとんどみられないが、効果は一過性でかつ高価なため、その使用は分娩時や手術など緊急を要する場合に限

るべきである。

d) その他

アザチオプリンは 1~3 mg/kg/day 程度をプレドニゾン 10 mg と併用し、血小板が上昇したら、2 ヶ月後ぐらいから徐々に減量し中止する。副作用として骨髄抑制に注意する。サイクロフォスファミドは、2~2.5 mg/kg/day で、投与は 2 ヶ月を越えないことが原則とされており、プレドニゾンと併用するのがよい。骨髄抑制や出血性膀胱炎をきたすことがある。

3) 難治性 ITP に対する新しい治療法

a) シクロスポリン

シクロスポリンは再生不良性貧血では標準的な治療法として用いられているが、ITP はまだ明らかなエビデンスが得られていない。Emilia ら²⁵⁾の報告では、12 例の難治性 ITP に 2.5-3 mg/kg/day の低用量を投与したところ約 80%に反応を認め、そのうちの 60%は長期的寛解に至っている。シクロスポリンは腎機能の面から、高投与量では治療を中断するケースが多いが、低用量の場合、副作用は軽度で治療の中断は認めていない。

b) ヘリコバクター・ピロリ菌除菌

ピロリ菌は慢性胃炎や胃潰瘍の原因として注目されているが、胃癌や MALT リンパ腫あるいは自己免疫疾患の発生にも関係していると考えられている。1998 年 Gasbarrini ら²⁶⁾は、ピロリ菌感染を起こしている ITP 患者 11 例に除菌を行ったところ、8 例で除菌に成功し、血小板数も回復したと報告した。その後、他の施設で追試・検討が行われ、それらをまとめると ITP 患者のピロリ菌感染率は約 60%で、除菌による血小板増多効果は 50%程度である。ただし、若年者でのピロリ菌感染率は高くなく、今後ピロリ菌除菌対象症例はそれほど多くなならないかもしれない。実際には、2 種類の抗菌薬(アモキシシリン・クラリスロマイシン)と 1 種類のプロトンポンプインヒビターの 3 剤を 7 日間投与し、約 80%の症例で除菌が成功する。作用メカニズムはよく解っていないが、ピロリ菌感染の検索が容易であることと、除菌自体が安価であることを考えると、

難治性 ITP 患者の治療の際に最初に行う価値があると思われる²⁾²⁷⁾.

c) トロンボポエチン

しかし、ITP 患者における内因性 TPO の血中濃度は、血小板数が少ない割りに正常かやや増加しているにすぎないために²²⁾、TPO の血小板増加効果が期待される。本邦で実施された治験では pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) が 4 例の ITP 患者に投与され、3 例に血小板数増加がみられ、残りの 1 例に網状血小板の増加効果が得られている²⁸⁾。特に、3 例中 2 例において血小板数は 70 万以上に達した。これは、一時的な血小板数増加効果としては、 γ -グロブリンを上回る効果である。投与方法をうまく組合せれば、長期的に血小板数を維持させることも可能であると考えられる。投与に伴う中和抗体の出現のために治験は中止されたが、著明な血小板増加効果がみとめられることから、現在は TPO のレセプターを刺激する薬剤が開発され、治験が遂行中である。

d) 抗 CD20 モノクローナル抗体

rituximab は、現在 B 細胞性のリンパ腫に使用されているが、ITP に対する有効性が Stasi ら²⁹⁾により報告されている。彼らは 25 人の難治性 ITP に B 細胞性リンパ腫と同様の投与量(375 mg/m² 週 1 回, 4 週間)の rituximab を投与し、5 例が完全寛解、5 例が部分寛解となったとしている。また有効であった症例のうち 4 例では、3 ヶ月後も血小板数 15 万以上を維持しているようである。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と報告している。初回反応時の副作用に注意すれば、反応期間が長い点などの長所があり、ITP の治療法として有望である。

おわりに

ITP の病態・検査法および治療法についての概略を紹介した。ITP の免疫学的発症機序の研究の進歩により、しばらく進展がみられなかった ITP の診断基準の改定が実施されるに至った。また ITP の治療は、これまでステ

ロイド薬や免疫抑制薬および摘脾が標準的な治療法として実施されてきたが、ピロリ菌の除菌をはじめとして、ITP の治療の新しいガイドライン作成も進められつつある。ITP の研究およびその臨床への貢献の今後のさらなる進展を期待したい。

参考文献

- 1) 野村昌作: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)の検査の進歩. 血栓止血誌 18: 117-26, 2007.
- 2) 藤村欣吾, 倉田義之, 桑名正隆 他: 免疫性血小板減少性紫斑病(ITP)サブグループ研究報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究(主任研究者 池田康夫). 平成 14-16 年度総括・分担研究報告書. pp.39-63,2005.
- 3) Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, et al : Preliminary laboratory based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: evaluation by multi-center prospective study. J Thromb Haemost 4: 1936-43, 2006.
- 4) Beardsley DS : ITP in the 21st Century. Hematology Am Soc Hematol Educ Program pp.402-7, 2006.
- 5) Nomura S, Matsuzaki T, Ozaki Y, et al : Clinical significance of HLA-DRB1*0410 in Japanese patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 91: 3616-22, 1998.
- 6) Kuwana M, Kaburaki J, Pandey JP, et al : HLA class II alleles in Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura. Association with anti-platelet glycoprotein autoantibodies and responses to splenectomy. Tissue Antigens 56: 337-43, 2000.
- 7) Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, et al : Idiopathic thrombocytopenic purpura, Helicobacter pylori infection, and HLA class

- II alleles. *Blood* 100: 1925-26, 2002.
- 8) Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y : Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura; role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* 102:1393-402, 1998.
 - 9) Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al : The effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 103: 1229-36, 2004.
 - 10) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, et al : Spleen is a primary site for activation of platelet-reactive T and B cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *J Immunol* 168:3675-82, 2002.
 - 11) 野村昌作: 血小板結合 IgG. 広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査 -その数値をどう読むか- 日本臨床増刊号 62 巻 (中原一彦 編). pp.738-41, 日本臨床社, 大阪, 2004.
 - 12) Fabris F, Scandellari R, Ruzzon E, et al : Platelet-associated autoantibodies as detected by a solid-phase modified antigen capture ELISA test (MACE) are useful prognostic factor in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 103: 4562-64, 2004.
 - 13) Nomura S, Yasunaga K, Fujimura K, et al : High-dose intravenous gamma globulin reduces macrophage colony-stimulating factor levels in idiopathic thrombo-cytopenic purpura. *Int J Hematol* 63:227-34, 1996.
 - 14) Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al : Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response. *Blood* 103:2645-47, 2004.
 - 15) Suzuki H, Marshall BJ, Hibi T, et al : Overview, *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int J Hematol* 84:291-300, 2006.
 - 16) Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al : T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* 9: 1123-4, 2003.
 - 17) Catani L, Fagioli ME, Tazzari P, et al : Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol* 34:879-87, 2006.
 - 18) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol* 120: 574-96, 2003.
 - 19) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, et al : Detection of circulating B cells secreting platelet-specific autoantibody is a sensitive and specific test for the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia *Am J Med* 114: 322-5, 2003.
 - 20) Watanabe K, Takeuchi K, Kawai Y, et al : Automated measurement of reticulated platelets in estimating thrombopoiesis. *Eur J Haematol* 54: 163-71, 1995.
 - 21) Kaushansky K: Thrombopoietin. *N Engl J Med* 339: 746-54, 1998.
 - 22) Mukai H, Kojima H, Todokora K, et al: Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenic are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 76: 675-8, 1996.
 - 23) 石井一慶, 野村昌作: 難治性 ITP の取り扱いと新たな治療戦略(移植を含む). *血液フロンティア* 14:1963-70, 2004.
 - 24) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo Y, et al: High dose intravenous gamma globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* ii:1228-31,1981
 - 25) Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al: Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 99:1482-5, 2002
 - 26) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al: Regression of autoimmune

- thrombocytopenia after eradication of
Helicobacter pylori. *Lancet* 352:878, 1998
- 27) Fujimura K, Kuwana M, Kurata Y, et al: Is
eradication therapy useful as the first line of
treatment in *Helicobacter pylori* – positive
idiopathic thrombocytopenic purpura ?
analysis of 207 eradicated chronic ITP
cases in Japan. In *t J Hematol* 81:162-8, 2005.
- 28) Nomura S, Dan K, Hotta T, et al: Effects of
pegylated recombinant human
megakaryocyte growth and development
factor in patients with idiopathic
thrombocytopenic purpura. *Blood* 100:
728-30, 2002.
- 29) Stasi R, Pagano A, Stipa E, et al: Rituximab
chimeric anti-CD20 monoclonal antibody
treatment for adults with chronic idiopathic
thrombocytopenic purpura. *Blood* 98:952-7,
2001