

# 平均血小板容積，血小板 ATP および 抗血小板自己抗体による血小板減少症の病態解析

石井俊徳，二見玄次郎\*，高月清\*

Etiologic Classification of Thrombocytopenic Diseases  
By Mean Platelet Volume, Platelet Released ATP  
And Platelet Associated Antibody

Toshinori Ishii, Genjirou Futami\* and Kiyoshi Takatsuki\*

Mechanisms of thrombocytopenia were studied with three platelet parameters: mean platelet volume (MPV), platelet released ATP (PATP) and platelet associated immunoglobulin G (PAIgG). MPV expressed the capacity of thrombopoiesis in bone marrow because of nonlinear relationship between MPV and megakaryocyte count. PATP increased by binding of antibodies to platelet membrane. So with these 3 parameters we classified 36 thrombocytopenic patients of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), systemic lupus erythematosus (SLE) and aplastic anemia (AA) into four groups. Eighteen patients (17 of ITP and 1 of SLE) in Group A had high MPV, and high PATP and/or PAIgG. Their cause of thrombocytopenia is platelets destruction of immunologic mechanism. Four patients (each 2 of ITP and SLE) in Group B had high MPV, and normal PATP and PAIgG. Their cause is thought to be consumption or nonimmunologic destruction of platelets. Group C contained 11 patients (2 of ITP, 1 of SLE and 8 of AA) who had normal and/or low MPV, and high PATP and/or PAIgG. Their mechanisms of thrombocytopenia is presumably both decreased production and immunologic destruction of platelets. Group D contained 3 patients (1 of SLE and 2 of AA) who had normal and/or low MPV, and normal PATP and PAIgG. Their mechanism is megakaryocyte disorder. These findings suggest that ITP is mainly autoimmune disease of platelets, but that SLE is autoimmune disease not only of platelets but of megakaryocytes. Moreover these results revealed that AA is fundamentally megakaryocyte disorder but clinically has rather a large amount of platelet destruction probably due to secondary immune response after blood transfusion. It was concluded that addition of MPV, PATP and PAIgG to platelet count allows distinction of cause of thrombocytopenia.

Key Words: Mean platelet volume (MPV), ATP, Platelet associated IgG (PAIgG), Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Aplastic anemia (AA)

## はじめに

出血性素因の原因は血小板の異常 (thrombopathy), 血管壁の異常 (angiopathy), 凝固線溶系の異常 (coagulopathy) とに大別される。なかでも血小板の異常による出血は最も頻度が高く臨床的に重要である。血小板の異常には数の異常と質 (機能) の異常とがあり、またその

両方の異常の場合もあるが、圧倒的に多いのが血小板減少に伴う出血性疾患である。さらに血小板減少を来す病因を考えると、骨髄の血小板産生機構の欠損、循環血中での血小板の破壊亢進、血小板分布異常の三つに分けられる。

血小板産生機構の欠損の代表的疾患としては再生不良性貧血 (AA) や白血病が、血小板破壊の代表的疾患としては特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や全身性エリテマトーデス (SLE) があげられる。また播種性血管内凝固症候群

\* 熊本大学医学部第二内科

(DIC) も循環血中で血小板が大量に消費される点で ITP と同じ範疇に入れられる。血小板分布異常は脾腫により血小板が脾内にプールされるため、肝硬変が代表的疾患である。

これらの血小板減少性疾患の診断は原因により治療法が異なるため重要である。その診断は臨床的所見、末梢血ヘモグラムや骨髓穿刺 (BMP) 等で行われるが、BMP は必ずしも骨髓全体の血小板産生状態を反映しているとは限らず、またその手技からそう頻回に行うわけにもいかない。そこで末梢血中の血小板を用いて血小板減少の原因診断が出来れば被検者への侵襲が少なく非常に有用であると考えられる。

今回 ITP, SLE および AA の末梢血小板を用い平均血小板容積 (MPV), 血小板 ATP (PATP), 抗血小板自己抗体 (PAIgG) による血小板減少症の病態解析を試みた。

## 症 例

熊本大学医学部付属病院第二内科に入院または外来通院中の患者を対象とした。慢性型 ITP 24名 (男性 3名, 女性 21名, 平均年齢 48.5歳, 血小板減少例 21名), SLE 14名 (男性 1名, 女性 13名, 平均年齢 37.7歳, 血小板減少例 5名), AA 14名 (男性 8名, 女性 6名, 平均年齢 45.0歳, 全て血小板減少例) である。また健康人 17名 (男性 13名, 女性 4名, 平均年齢 32.0歳) をコントロールとした。なお血小板減少者を対象とした解析では SLE は症例が少ないため、一部 ITP と一緒にして ITP, SLE 群として解析した。

## 方 法

### 1. 血小板数と MPV の測定

自動血球計数機 Coulter Counter Model S-Plus (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, Fla, USA) を用いて EDTA 加血を電気抵抗法で測定した。MPV の測定値は femtoliter (fl,  $10^{-16}$  l) で表した。

### 2. 血小板分離法

ETDA 加血より 1,000rpm 10分の遠沈にて血小板富血漿 (PRP) をえ、5% EDTA 加リン酸緩衝液 (PBP-EDTA) にて 3,000rpm 3回洗浄後 800rpm にて凝集血小板を除去した。血小板浮遊液中の血小板数は自動血球カウンター OCD-9 (Ortho Diagnostic System Inc., N.J., USA) にて測定した。血小板浮遊液中の赤血球、白血球の混入は 1%未満であった。

### 3. PATP の測定

ATP の測定原理は生物発光法<sup>1)</sup>によるもので、Luciferase により ATP と Luciferin が反応して Oxyluciferin に変化する時発する 560 nm の光の量が ATP 量と比例することを利用してのものである。血小板浮遊液 100 $\mu$ l と ATP 抽出試薬 (ATPR, ラボサイエンス社) 100 $\mu$ l を混和しさらに Luciferin-Luciferase (LL, ラボサイエンス社) 100 $\mu$ l を加え直ちに Lumiphometer TD4000 (ラボサイエンス社) で delay time 5秒, run time 10秒, level lx の条件で生物発光を測定した。予め標準 ATP 溶液 (ラボサイエンス社) を用いて作成した検量線より PATP 量を読み取り血小板  $10^{18}$ 個当りの ATP 量 (mol) で表した。

### 4. 抗体または免疫グロブリンによる血小板の処理

血小板膜抗原に対するモノクローナル抗体 (MoAb) による血小板の処理は血小板浮遊液 100 $\mu$ l と至適量の MoAb を混和し 0°C 30分反応させ 1回洗浄して行った。MoAb は抗 GPIb 抗体, 抗 GP II b/III a 抗体, 抗 HLA class I 抗体 (コスモバイオ社), PLT-1 (Coulter immunology, Hialeah, Fla, USA), OKM5, OKDR (Ortho Diagnostic System Inc., M. J., USA) を用いた。熱凝集ヒト  $\gamma$  グロブリン (AHGG) としてはヒト  $\gamma$  グロブリン (HGG, Sigma Chemical Corp. St. Louis, Mo., USA) を 62°C 20分加熱し 3,000rpm 15分遠沈後の上清を用いた。種々の濃度の AHGG または HGG

を血小板浮遊液100 $\mu$ lと混和し0 $^{\circ}$ C 30分反応させPBSで1回洗浄後PATPを測定した。

### 5. 全血小板ATP (TPATP) の測定

PATPは血小板内の全てのATPを測定しているのではなく、ATP抽出試薬により細胞外に遊離してくるATPを測定している。そこで血小板内のATPを抽出するために血小板浮遊液100 $\mu$ lを-80 $^{\circ}$ Cで凍結、37 $^{\circ}$ Cで溶解する操作を3回繰り返した。以後はPATPの測定と同様にしてTPATPを測定した。

### 6. PAIgGの測定

血小板浮遊液100 $\mu$ lとFITC標識ヤギ抗ヒトIgG-Fc抗体IgGF(ab')<sub>2</sub>分画(Tago, Inc., Burlingame, CA, USA) 50 $\mu$ lを混和し4 $^{\circ}$ C 30分反応させ、PBS-EDTAで1回洗浄した。次にフローサイトメトリーCytoron(オーソ社)に検体を吸引させ、サイトグラム上で血小板にゲートをかけその緑色蛍光のヒストグラムから陽性率を測定した。コントロールとしてはFITC標識ヤギIgGF(ab')<sub>2</sub>分画(Tago, Inc., Burlingame, CA, USA)を用いた。

## 結 果

### 1. ITPおよびAAにおけるMPVと血小板数の関係

血小板減少性疾患における血小板数とMPVの関係を散布図にしてみると(図1)、ITPでは1例を除き血小板減少例でMPVは大きくなり、MPVは血小板数の対数と負の相関がみられた。SLEでも2例を除きITPと同様の傾向を示した。ITPとSLEを合わせた33例(\*印の3例を除く)の相関計数は $r = -0.52$  ( $p < 0.01$ )であった。他方AAでは血小板減少とともにMPVは小さくなる傾向を示し、MPVと血小板数の対数は $r = 0.69$  ( $p < 0.02$ )と正の相関がみられた。したがってMPVからみると、血小板減少の機序はITPとAAでは明らかに異なっており、ITP型とAA型に大別出来ること、またITP、SLEの血小板減少の機序は均一ではな

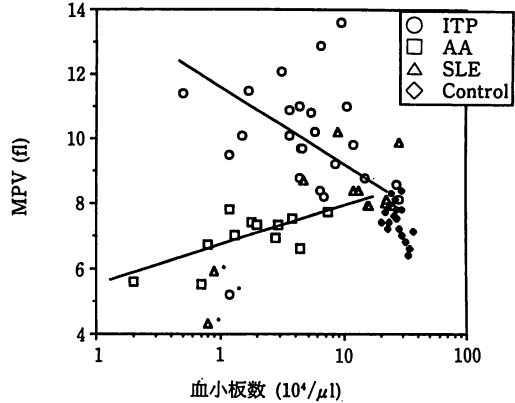


図1 血小板減少性疾患における血小板数とMPVの関係

\*印は本文参照

くITPの大部分はITP型であるが、SLEではかなりAA型であることがわかる。健常人の場合も血小板数とMPVはITP型に近い負の相関がみられた。以上の結果は骨髄の血小板産生能が正常であれば、循環血中の血小板数が骨髄巨核球の血小板産生能にフィードバックされ、それがMPVに負の相関として反映されること、骨髄血小板産生能が低下している場合それがMPVに正の相関として反映されることを意味している。

### 2. MPVと骨髄巨核球との関係

MPVがITPで増加していることは、骨髄レベルで血小板産生能の亢進があることを示唆している。そこでMPVと骨髄中の巨核球の数について調べてみると、図2の様にITPでは巨核球数の対数とMPVとの間に $r = 0.71$  ( $p < 0.01$ )と有意の正の相関がみられた。巨核球数の増加により産生される血小板が増加すればMPVも高くなることは若い血小板ほどMPVが大きいことを間接的に指示している。しかしAAでは巨核球数は低くMPVとの有意の相関もみられなかった。

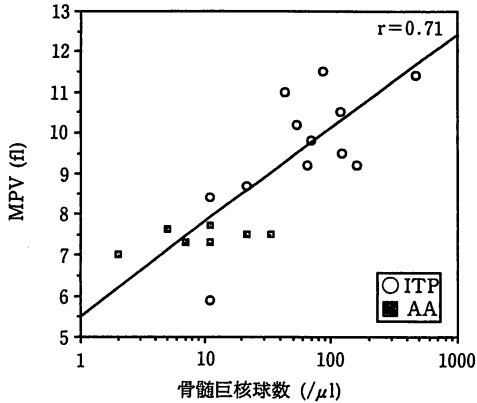


図2 MPVと骨髓巨核球数との関係

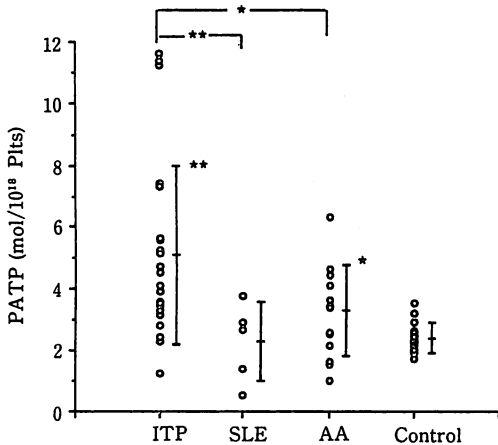


図3 ITP, SLE および AA における PATP 血小板減少例, 縦棒は Mean±SD, \* p<0.05, \*\* p<0.01

### 3. ITP, SLE および AA における PATP

各疾患の血小板減少症例について PATP を比較すると (図 3), ITP  $5.1 \pm 2.9$  (mean±SD), SLE  $2.3 \pm 1.3$ , AA  $3.3 \pm 1.5$ , Control  $2.4 \pm 0.5$  となり ITP と AA が Control よりも有意に PATP が高かった。また ITP と AA 間も有意差がみられた。ITP で MPV が高い 20 例のうち 15 例が PATP も高かった。SLE では MPV が高い 3 例中 1 例しか PATP は高くなかった。ITP と SLE で MPV が低下していた症例は、全て PATP も低下していた。他方 AA

表1 PATPとPAIgGの陽性例陰性例における血小板数とMPVの比較

検査疾患	PATP		PAIgG		
	陰性	陽性	陰性	陽性	
血小板数 (万/ $\mu$ l)	ITP・SLE AA	$13.8 \pm 3.8^\dagger$ $2.8 \pm 2.2$	$6.3 \pm 6.2^*$ $2.2 \pm 1.6$	$12.1 \pm 8.6$ $7.5 \pm 8.1$	$7.5 \pm 8.1$ $4.9 \pm 2.3$
MPV (fl)	ITP・SLE AA	$8.3 \pm 1.6$ $7.3 \pm 0.4$	$10.5 \pm 1.4^*$ $6.7 \pm 0.9$	$9.2 \pm 1.8$ $6.9 \pm 0.9$	$9.4 \pm 1.9$ $7.1 \pm 0.6$

† mean±SD, \*p<0.01

では MPV が高くないにもかかわらず 10 例中 6 例が PATP が高かった。ITP, SLE 群の PATP 陽性例と陰性例の血小板数各々  $6.3 \pm 6.2$  万と  $13.8 \pm 3.8$  万, MPV は  $10.5 \pm 1.4$  と  $8.3 \pm 1.6$  でいずれも有意差が見られた (表 1)。AA でも PATP は Control より高いが ITP, SLE と違って陽性陰性群に分けても両者で血小板数や MPV に大きな差はみられなかった。

MPV が大きければ血小板内 ATP 含有量も多く PATP も高くなることが予想される。そこで PATP と MPV の相関性をみると全体では  $r=0.45$  ( $p<0.01$ ) だが、疾患別では ITP は  $r=0.31$  (ns), SLE  $r=0.96$  ( $p<0.01$ ), AA  $r=0.02$  (ns) となり、SLE では MPV の変化が PATP に大きく反映しているのに対し、ITP では MPV の変化以外に血小板より ATP が遊離し易い状態 (膜の透過性亢進など) が生じていることが推測された。AA では MPV は大きくないので ATP の易遊離性の亢進が PATP 高値の主たる原因と思われる。

### 4. ITP, SLE および AA における PAIgG

各疾患の血小板減少症例について PAIgG を比較すると (図 4), ITP は  $24.1 \pm 24.5$ , SLE  $16.5 \pm 30.3$ , AA  $10.1 \pm 11.3$ , Control  $6.3 \pm 3.9$  で ITP と Control 間のみ有意差がみられた。

ITP, SLE 群の PAIgG 陽性例と陰性例の血小板数は各々  $7.5 \pm 8.1$  万と  $12.1 \pm 8.6$  万, MPV は  $9.4 \pm 1.9$  と  $9.2 \pm 1.8$  で血小板数で陽性例の減少傾向がみられたが、いずれも有意差はみられなかった (表 1)。AA では血小板数は陽性例

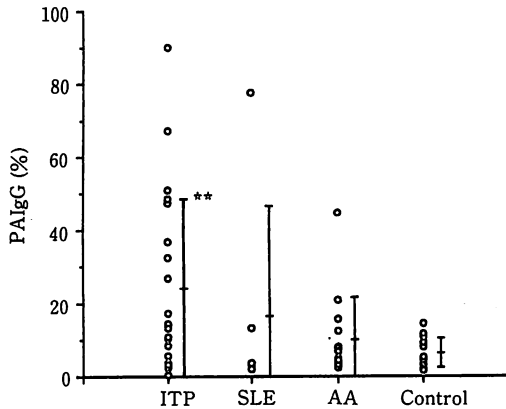


図4 ITP, SLEおよびAAにおけるPAIgG血小板減少例, 縦棒は Mean±SD, \*\* p<0.01

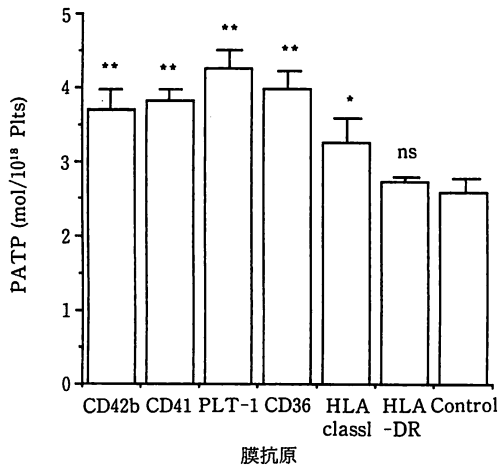


図5 血小板膜抗原に対する抗体結合のPATPへの影響, 縦棒はSD, \*P<0.05, \*\* p<0.01

4.9±2.3, 陰性例1.8±1.1とITP, SLE群とは逆に陽性例の方が有意に高かった. MPVは7.1±0.6と6.9±0.9で差はなかった.

### 5. 血小板膜抗原への抗体の結合によるPATPの変化

PATPは単に血小板含有ATPを反映するだけでなく, 膜透過性の異常もその結果に影響する. そこで種々の血小板膜抗原に対する抗体と反応させた血小板のPATPを測定した(図

5). 用いた抗体の対応する膜抗原はCD42b=GP I b, CD41およびPLT-1=GP II b/III a, CD36=GP IVであり, これらの抗原とHLA class Iは全ての正常血小板に存在するが, HLA-DRは存在しない. PATPは血小板に結合する全ての抗体でコントロールよりも有意に増加したが, 抗HLA-DR抗体では全くPATPの増加はみられなかった. PATPの増加率は抗HLA class Iの27%からPLT-1の65%までと抗体の種類によって異なっているが, これが膜上の抗原量や血小板機能への膜抗原の関与と関係しているか否かは不明である. しかしEDTA存在下で測定を行っているので, これらの抗体により血小板凝集が惹起され放出反応が生じている可能性は少ない. 今回のPATP測定法では血小板内の全てのATPを測定しているのではない. 凍結融解操作によりTPATPを測定すると, 正常人でPATPはTPATPの31.7±3.6%(n=12)に過ぎない. しかしITP(64.2±15.3, n=10)やAA(53.9±29.5, n=9)ではその比率が高くなる. またTPATPはITPでは5.67±2.59, AAでは4.22±1.29, Controlでは5.26±1.15と, 有意差はないがMPVとの関連傾向がみられた.

### 6. 血小板Fcレセプターへの免疫グロブリン結合のPATPへの影響(表2)

表2 血小板Fcレセプターへの免疫グロブリン結合のPATPへの影響

免疫グロブリン	濃度 (μg/ml)	PBIG (%)	PATP (mol/10 <sup>18</sup> PLT)
HGG	32	8.0	ND
	125	8.7	2.58
	500	3.8	2.52
	4,000	5.3	2.89
AHGG	32	10.3	ND
	125	17.6	2.52
	500	31.4	2.94
	4,000	75.0	3.37

ND: not done

抗体以外にも免疫グロブリンは免疫複合体の形でFCレセプター(FcR)を介して血小板膜に結合する。そこで免疫複合体の代りにAHGGを用いてFcR結合によるPATPへの影響を検討した。コントロールの非凝集HGGでは濃度を上げて血小板結合免疫グロブリン(PBIG)もPATPも増加しないのに対し、AHGGではPBIGの増加とともにPATPも増加しており、免疫複合体もFcRを介してPATPに影響を与えることは明らかである。

### 7. MPV, PATP, PAIgGによる血小板減少性疾患の病因分類

MPVは骨髄の血小板産生能のパラメーター、PATPとPAIgGは血小板への免疫反応のパラメーターと考えて、この3つのパラメーターを用いて血小板減少性疾患を4群に分類(表

表3 MPV, PATPおよびPAIgGによる血小板減少性疾患の病因分類

群	MPV	PATP	PAIgG	病 因	ITP	SLE	AA
A	H	H and/or H	H	免疫性血小板障害	17名	1	0
B	H	N and N	N	非免疫性血小板障害	2	2	0
C	N or L	H and/or H	H	巨核球障害 免疫性血小板障害	2	1	8
D	N or L	N and N	N	巨核球障害	0	1	2

H: 高値, N: 正常値, L: 低値

3)してみた。A群は免疫的機序による血小板破壊、B群は非免疫的機序による血小板破壊で両群とも反応性の血小板産生亢進によるMPVの高値がみられる。D群は骨髄血小板産生能の欠損、C群はD群に加えて血小板の免疫的機序による破壊が加わったものと解釈される。今回対象とした症例をこの分類に当てはめると、ITPは80%がA群でB群、C群が各々10%とほぼ予想どおりの結果であった。SLEは各群に症例が分散していた。AAではC群が80%、D群が20%とD群が多いという予想とは異なっていた。

### 8. 臨床経過に伴う血小板数とMPVの変化

今まで述べてきた血小板のパラメーターは血小板減少性疾患の診断に役立つのみならず治療効果の評価、臨床経過の把握に有用である。図6はあるITP患者の昭和62年5月から約3年間の血小板数とMPVの変化をみたものである。病像の増悪寛解に伴い血小板数とMPVの変動がみられるが、特徴的なのは血小板数とMPVがほぼ対照的な動き( $r = -0.72, p < 0.01$ )をしていることである。したがってMPVの動きを読むことにより、ITPの治療効果や再

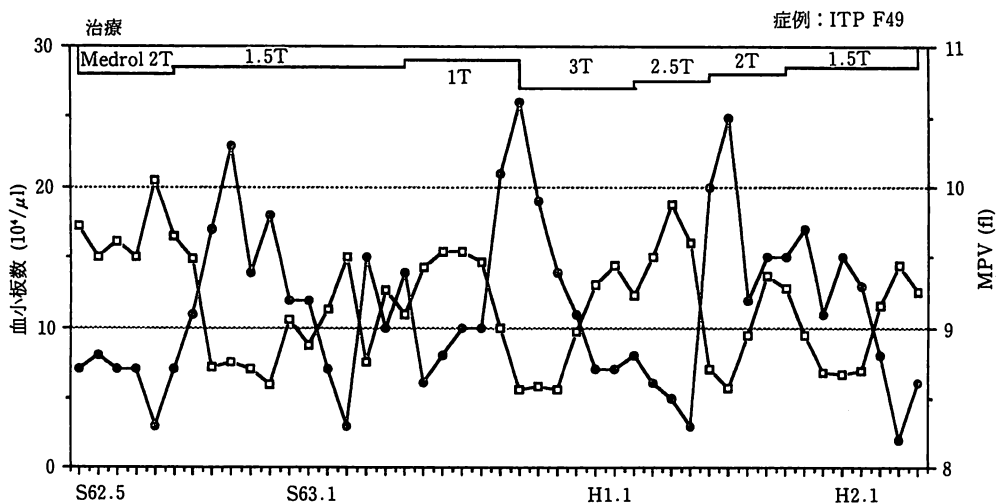


図6 血小板数とMPVの臨床経過による変化  
血小板数(□), MPV(●)

燃を早期に知ることが可能となり，ステロイドホルモン剤の有効な使用法につながり，ひいては副作用の軽減にもなるものと思われる。

## 考 察

血小板に関する種々のパラメーターが注目され出したのは1970年代前半からである。Garg等<sup>2)</sup>は血小板数と大血小板の数との間に逆相関関係があると報告し、O'Brien等<sup>3)</sup>は正常成人で血小板容積と血小板数との間に逆の直線関係があると報告した。しかし Bessman等<sup>4)</sup>は血小板容積と血小板数との関係は非直線的負相関であると主張した。その後このMPVと血小板数との関係は非直線的負相関を指示する報告<sup>5)6)</sup>が多い。我々のデータも非直線的逆相関となっている。MPVの性差、年齢差<sup>6)</sup>については血小板数が同じであれば差はない。

MPVの臨床的意義はITP、AA、MDS、CML、PV等の血液疾患の他に虚血性心疾患、虚血性脳血管障害などの血栓性疾患で検討されている。ITP<sup>7)~9)</sup>では血小板数とMPVが正常人と同様に非直線的負相関関係にあり、それは骨髓血小板産生能の亢進の結果だと考えられている。我々のデータも従来の報告と良く一致している。さらに我々はITPにおいてMPVと骨髓巨核球数との高い相関性を証明できた。このことは巨核球の数や機能に関する限り、MPVが骨髓穿刺を充分肩代り出来ること、患者への負担や検査精度を考えるとむしろ優れていることを意味している。AAのように血小板産生機構の欠損がある場合はMPVは低いか正常である。そして我々のデータでは血小板数との間に非直線的正の相関がみられた。Baynes等<sup>8)</sup>のデータを見ると急性白血病の化学療法期と回復期が丁度我々のデータと似ており、骨髓の血小板産生機構の障害の程度もMPVで推定できる可能性を示している。虚血性心疾患ではMPVにより心筋梗塞の危険性を予測してその予防に役立つ可能性が指摘<sup>10)</sup>されている。虚血性脳血管

障害では脳梗塞面積とMPVとの間に負の相関関係あり脳CTscan施行前に梗塞範囲を推定できる可能性が報告<sup>11)</sup>されている。このように血液疾患以外の疾患でもMPVの利用価値は高いが、膠原病では血小板減少のみならず血管障害性合併症も高頻度にみられるので、MPVの臨床的有用性は特に高い。

血小板内ATPには濃染顆粒内にあり放出反応により開放小管系を介して細胞外に放出される貯蔵プールと、エネルギー代謝と密接に関係した代謝プールの二つがある。TPATPは貯蔵プールと代謝プールのATPの合計を測定しているが、PATPがどのATPを測定しているかに関しては正確なことはわからない。我々のPATPとTPATPの比率は正常人で32%位なのに対して、放出反応の際の比率が7%程度という報告<sup>12)</sup>があることや、血小板凝集抑制状態での測定なので、放出されたATPを測定しているわけではない。おそらく細胞質内の遊離し易いATPを測定しているものと思われる。

今回の我々のPATP測定の目的は、抗体等の結合による血小板膜の変化をPATPの変化として捉えようとするものである。MoAbやAHGGによる基礎実験では明かにPATPの増加がみられ、血小板膜上で生じる免疫反応をPATPの変化として捉えうることが証明された。しかし血小板膜上の全ての免疫反応がPATPの変化につながるとは限らない。血小板膜抗原の種類や濃度、免疫反応の性質によってPATPが変化しないこともありえるし、PATP測定感度も問題にしなければならない。これらは今後の検討課題である。

PATPの測定結果は一定血小板数当りのモルで表示した。MPVが大きいほどATP量も多い<sup>12)</sup>ので、PATPは血小板よりATPの遊離し易さと血小板に含まれるATP量の両方が関係してくる。今回は一部の症例しか測定しなかったがTPATPとPATPとの比率の方が血小板結合抗体をみる意味では適切かもしれない。

PAIgGの測定は血小板膜に結合した自己抗体の検出を目的とした検査である。血小板膜は血漿中の免疫グロブリンや凝固因子等の種々の物質を非特異的に結合する性質があり、それが自己抗体の測定の障害となっている。現在PAIgGの測定にはその測定原理の違いにより大別して9種類ほどの方法が開発されているが、まだスタンダードとなる方法はない。今回我々はFITC標識抗体のIgG<sub>2</sub>(ab')<sub>2</sub>分画を用いることにより試薬抗体のFcRへの結合を防ぎ、またIgG-Fc特異性抗体により非特異的吸着Igの検出を抑える努力をした。その結果を同じくFCMによる蛍光抗体法で測定した他の研究者の結果<sup>9)</sup>と比較してみると、ITPではわれわれが24.1%に対して23.5%とほぼ同様の結果となっている。

PATPとPAIgGの陽性率を比較するとITPで66.7%対47.6%、SLEで60%対20%、AAで70%対30%といずれもPATPが高くなっている。この差は測定感度の問題もあるが、PATPではPAIgGで測定しない血小板結合IgMや補体成分が関与している可能性を示唆している。またPAIgG陽性ながらPATP陰性例がITPで5例、SLEで1例、AAで1例ある。この原因としては免疫グロブリンの非特異的吸着、抗体の結合はあるが膜透過性が亢進しない、抗体結合による放出反応で検査前にATPが放出されてしまっているempty exhausted platelet<sup>14)</sup>などが考えられる。

Bessman等<sup>7)</sup>は血小板パラメーターの血小板数とMPVを用いて血小板に異常を来す(増加も減少も)多数の疾患を分類している。彼等は血小板数とMPVを各々高値、正常値、低値に分けその組み合わせにより9つのカテゴリーに分類した。そして1,244症例のうち1,134症例が血小板パラメーターは正常で残り110症例の分析により、MPV高値は骨髓増殖性疾患かサラセミア、MPV低値は骨髓低形成か細胞障害性薬剤と関係していると分析している。我々は

MPV、PATPおよびPAIgGによる血小板減少性疾患の分類を試みた。そしてその評価の基準となる疾患としてITPとAAを選んだ。結果としてITP80%が期待どおりA群に分類されたが、B群、C群が各々10%であった。またAAでD群がわずかに20%で80%がC群という予想外の結果となった。B群に分類されたITPの血小板減少の機序については、本当に非免疫的血小板破壊の可能性もあるが(DICなど)、免疫性であるが測定時には抗体は膜から離れていた、あるいは補体成分のみが残存していた<sup>15)</sup>ことも考えられる。またPATPやPAIgGの測定感度以下の抗体の関与も否定できない。ITPの一部がC群であることは、抗血小板自己抗体が血小板と共通抗原を持つ巨核球を傷害している<sup>16)</sup>可能性を示唆している。しかし巨核球と交差反応性のある抗血小板自己抗体は抗血小板抗体の中のごく一部<sup>17),18)</sup>なので巨核球が傷害される症例は少ないと考えられる。SLEの場合A、B、C群はITPと同じ血小板減少の機序と考えられるが、D群については巨核球とのみ反応するような自己抗体の存在が考えられる。SLEはITPに比べて自己抗体は多彩で、免疫複合体も高頻度に存在しているので、血小板減少の機序も多彩になっているものと思われる。AAでC群が非常に多いのは輸血との関連が疑われる。その機序としては輸血による抗血小板同種抗体が産生され、免疫複合体として血小板と結合する、あるいは輸血血小板の同種抗原がキャリアーとなって自己抗体が産生されるなどが推測される。事実我々のAA症例の全てが頻回の輸血を受けていた。

## おわりに

血小板減少性疾患では血小板数だけでなく、血小板パラメーターを活用すれば診断、治療に非常に有用である。特にMPVは自動血球計数器の普及した今日では容易にデータが手に入るのもっと活用されることが望まれる。



PATP 測定法は感度の良い抗血小板自己抗体測定法となる可能性があるため、さらに研究を進めていきたい。

## 文 献

1. Carrio, R. J., et al.: Specific protein-binding reactions monitored with ligandATP conjugates and firefly luciferase. *Analyt. Biochem.* 76: 95-110, 1976.
2. Garg, S. K., et al.: Use of megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. *N. Engl. J. Med.* 284: 11-17, 1971.
3. O'Brien, J. D., et al.: A relationship between platelet volume and platelet number. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 31: 363-365, 1974.
4. Bessmann, J. D., et al.: Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 156: 177-180, 1983.
5. Bain, B. J.: Platelet count and platelet size in males and females. *Scand. J. Haematol.* 35: 77-79, 1985.
6. Graham, S. S., et al.: Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *Am. J. Clin. Pathol.* 87: 365-369, 1987.
7. Bessman, J. D., et al.: Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood cells.* 11: 127-135, 1985.
8. Baynes, R. D., et al.: Platelet parameters Part II. Platelet volume-number relationships in various normal and disease states. *S. Afr. Med. J.* 73: 39-43, 1988.
9. 野村昌作他：ITPにおける抗血小板抗体と血小板容積の検討。 *臨床血液*。30: 164-168, 1989.
10. Trowbridge, E. A., et al.: The platelet volume distribution: A signature of the prethrombotic state in coronary heart disease?. *Thromb. Haemost.* 58: 714-717, 1987.
11. 織茂智之他：虚血性脳血管障害における血小板凝集能，ATP放出能，血小板容積について。 *臨床血液*。26: 1593-1599, 1985.
12. 寺田秀夫他：慢性骨髄増殖性疾患ならびに骨髄腫における血小板ATP・ADP。 *臨床血液*。30: 22-28, 1989.
13. Yamazaki, H., et al.: Consumption of large platelets with disease in adenine nucleotide content in thrombosis, disseminated intravascular coagulation, and postoperative state. *Thrombos. Res.* 18: 77-88, 1980.
14. O'Brien, J. R.: The investigation of platelets in thrombotic diatheses. *血液と脈管*。11: 1-15, 1980.
15. Meyers, T. J., et al.: Platelet-associated complement C3 in immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 59: 1023-1028, 1982.
16. Ballem, P. J., et al.: Mechanism of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance. *J. Clin. Invest.* 80: 33-40, 1987.
17. Stahl, C. P., et al.: Incomplete antigenic cross-reactivity between platelets and megakaryocytes: Relevance to ITP. *Blood.* 67: 421-428, 1986.
18. Hyde, P., et al.: Antigenic differences between human platelets and megakaryocytes. *Am. J. Pathol.* 127: 349-357, 1987.