

臨 床

血小板数異常を原因に当科に紹介された症例 -2007年の大阪市立大学医学部附属病院血液内科・ 造血細胞移植科の新規患者動向より-

中 尾 隆 文¹

¹大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科

はじめに

大阪市立大学医学部附属病院血液内科・造血細胞移植科では、2007年1月より12月までの間に近隣の医療機関や大阪市立大学医学部附属病院の他の診療科より合計803名の新規患者様をご紹介いただいた（巻末年次報告参照）。紹介理由としては貧血、出血傾向、白血球数の異常、リンパ節腫脹などの精査・加療を目的としたものからセカンドオピニオンの取得や造血幹細胞移植のドナー適格性検査など多岐にわたっている。

本稿では、このうち血小板数の異常が主な紹介理由のひとつに含まれていた症例についてその背景と診断結果の解析を試み、血小板数に異常を来す各疾患の概要および血液内科医以外の医師がこれらの患者の診療にあたる場合の要点について述べたい。

血小板数異常を原因に当科紹介となった症例

2007年、他の医療機関および院内の他の診療科よりご紹介いただいた患者様のうち血小板数の異常が紹介理由に含まれていた症例数は223症例で、これは全紹介患者数の27.8%に当たる。初診時の血小板数の内訳は図1~3に示すとおりで、血小板増加よりも血小板減少を原因に紹介された患者数の方がはるかに多いことがわかる。血小板数がどのくらいの値になれば専門医に紹介するかは医師によって異なるため、この統計がすなわち血小板減少症の発生頻度が血小板増加症のそれよりも高いことを示しているわけではないが、実際の診療現場では血小板増加よりも血小板減少の方が問題になる頻度が高いことは言えそうである。次にこれらを血小板減少と血小板増加に分けて述べる。

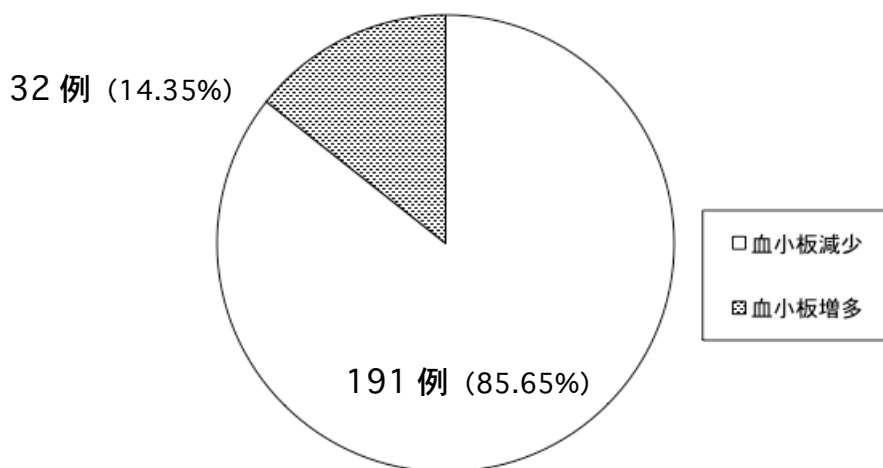


図1 血小板減少症と血小板増加症の比率

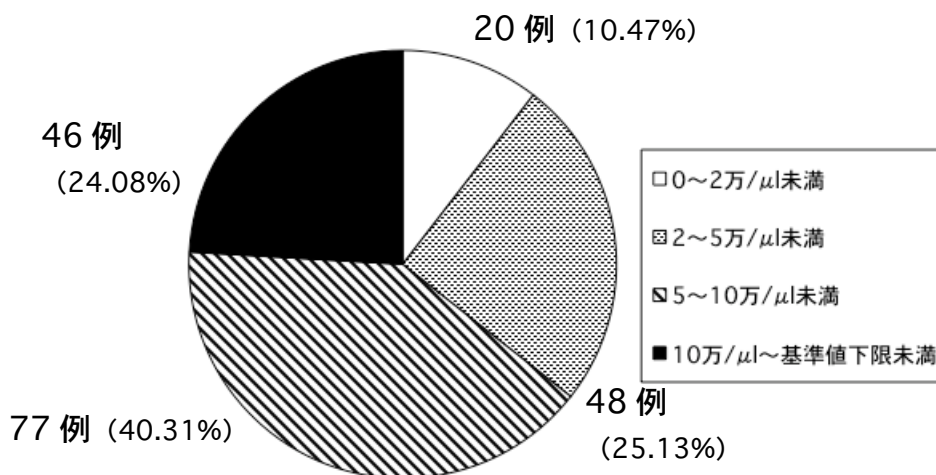


図2 血小板数の分布 (低値群)

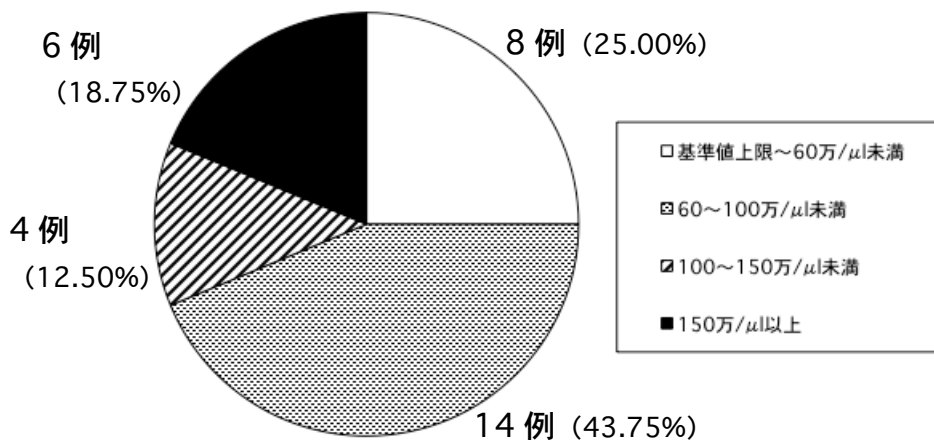


図3 血小板数の分布 (高値群)

血小板数の減少を来す疾患

止血には血小板だけでなく血液凝固因子、線溶因子および血管(血管内皮細胞と内皮下組織)が複雑に関与するため、一概に血小板数がどの程度低下すれば出血の危険が顕著になるかを言うのは難しいが、一般的には血小板数が2万/μl以下になると出血の危険性が生じると考えられている。血小板減少症では一次止血が障害されるため、出血症状としては皮膚の点状出血や紫斑、粘膜の出血が多く見られ、血小板減少が著明なときに脳内出血や消化管出血などの致命的な疾患を合併する危険性がある。

造血器疾患では血小板減少だけでなく、ヘモグロビン値や白血球数の異常を伴うことは珍しいことではない。2007年、血小板減少が紹介理由

のひとつとなった症例191例のうち、血小板数単独の減少であった者は45例、汎血球減少を示していたものは57例、白血球数もしくはヘモグロビンの高値または低値を伴った血小板減少は89例であった。

確定診断名としては特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)が52症例と最も多く、次いで急性白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血の順であった(表1)。「原因不明」が40症例と多数を占めているが、これには精査にもかかわらず診断が確定しなかった症例の他、血小板減少の程度が軽度であったため骨髄穿刺検査等の積極的な精査を行わなかった症例や、当院を受診後すぐに他院に入院となり診断結果が追跡できなかったものなども含

まれている。

次いで血小板減少を来す各々の疾患について概説する。

表1 血小板減少の原因疾患

特発性血小板減少性紫斑病	52
急性白血病	18
骨髄異形成症候群	16
再生不良性貧血	10
偽性血小板減少症	9
悪性リンパ腫	8
肝疾患に伴う血小板減少	8
膠原病および膠原病類縁疾患	6
巨赤芽球性貧血	5
多発性骨髄腫	5
薬剤性血小板減少	5
感染症に伴う血小板減少	4
その他	5
原因不明	40
合計	191

ITP

ITP とは、明らかな原因や基礎疾患が無く血小板に対する抗体が出現し、血小板破壊が亢進することにより血小板減少を来す疾患と定義され、年間 10 万人当たり数人程度の割合で発症すると言われている。血小板減少が 6 ヶ月以内のものを急性型、それ以上の期間血小板減少が遷延するものを慢性型と分類する。急性型は小児に多く、ウイルス感染症が先行することが多い。慢性型は血小板減少が徐々に進行し、年余の経過をとる。典型例では四肢の点状出血や紫斑、口腔内や鼻出血などの粘膜出血を認めるが、血小板数が 2~3 万/ μl 程度以上に保たれていればほとんど出血傾向を認めないことも多い。表 2 の診断基準に示されるように、血小板数が 10 万/ μl 以下で、他の血球系統の数、形態ともに異常を認めず、骨髄の巨核球数が正常もしくは増加しており、他の血小板減少を来しうる各種疾患が否定できれば ITP と診断し得る。2006 年 4 月より血小板関連性免疫グロブリン G (PAIgG) の測定が保険収載となり ITP 診断の補助検査として多用されるようになってきているが、PAIgG の ITP に対する検出感度は 90% と高い反面、特異性は 20% と低率で、データの解釈には注意が必要である。慢性型 ITP の治療としては標準的治療法である副腎皮質ステロイド投与や摘脾の他、近年ヘリコバクター・ピロリ陽性 ITP 症例の約半数でヘリコバクター・ピロリの除菌療法が有効であることが示されており¹⁻³⁾、重篤な出血症状を伴わない軽症例では除菌療法が

最初に試みられることも多くなっている (但し ITP に対するヘリコバクター・ピロリ除菌療法は保険適応外)。

急性白血病、骨髄異形成症候群

急性白血病や骨髄異形成症候群の症状として血小板減少症が認められることは希ならずある。これは骨髄内で増殖した白血病細胞が何らかのメカニズムで血小板造血を抑制するためと考えられている。また、急性前骨髄性白血病では血小板減少に加え播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) による血液凝固異常を合併していることも多く、脳出血などの致命的な出血で疾患の存在が気づかれることもある。急性白血病や骨髄異形成症候群の場合は血小板数の異常のみならず、貧血や白血球数の異常を伴っていることがほとんどであり、血小板減少が軽度であっても他の血球系統の異常が認められる場合には血液内科医への紹介を考慮すべきである。

その他の造血器悪性疾患

血小板減少症が悪性リンパ腫や多発性骨髄腫を発見する契機となることがあるが、頻度は比較的少ない。これらの疾患ではリンパ節腫脹や貧血、M 蛋白の出現など他の所見が初発症状となることが多く、血小板減少はある程度病勢が進行してから出現するためと考えられる。当院の症例でも悪性リンパ腫 (8 例)、多発性骨髄腫 (5 例) の全例が紹介時にリンパ節腫脹や貧血、発熱など血小板減少以外の明らかな所見を伴っていた。

再生不良性貧血

再生不良性貧血は骨髄の血球産生低下による汎血球減少を特徴とする症候群である。特発性のものと二次性のものがあるが、大部分は原因の特定できない特発性のものである。確定診断には骨髄検査が必要であり、骨髄移植や免疫抑制療法など治療法の進歩のめざましい疾患であるため、本疾患を疑った際には血液内科医への紹介が望ましい。

巨赤芽球性貧血

血小板減少 (汎血球減少) に加え、著しい大球性貧血が認められれば、巨赤芽球性貧血を疑う契機となる。これに末梢血液の形態異常 (過分葉の好中球、赤血球の大小不同、奇形赤血球など)、LDH の上昇およびビタミン B12 あるいは葉酸の欠乏を疑わせるエピソード (胃切除歴や妊娠、薬剤服用歴など) があれば巨赤芽球性貧血と考えてほぼ間違いない。骨髄検査で巨赤芽球性変化を確認し、白血病や骨髄異形成症候群を鑑別することで診断が確定する。本邦で見られる巨赤芽球性貧血の大部分はビタミン B12 の欠乏によるものである。

偽性血小板減少症

血球算定で赤血球数や血球数に異常が無く血

表2 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の診断基準

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。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある。
2. 下記の検査所見を認める
1) 末梢血液
a) 血小板減少 10万/ μ 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
b) 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
a) 骨髄巨核球は正常ないし増加 巨核球は血小板付着像を欠くものが多い
b) 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) 血小板関連免疫グロブリン 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くだす。除外診断に当たっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある
5. 病理鑑別の基準
1) 急性型：推定発病または診断から6ヶ月以内に治癒した場合
2) 慢性型：推定発病または診断から経過が6ヶ月以上遷延する場合
※小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い。
(注) 血小板減少をきたす疾患として除外すべきもの
・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、発作性夜間ヘモグロビン尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄がん転移、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
・感染症：とく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：Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merritt 症候群など

血小板減少のみが認められる場合、最初に偽性血小板減少症の可能性を除外する必要がある⁴⁾。偽性血小板減少症とは採血した血液中の血小板が、採血管の中に抗凝固剤として含まれている EDTA に反応して凝集塊を形成してしまい、見かけ上血小板数が低値となってしまう状態のことである。採血管の中で血小板が凝集することがあっても、患者の体内では血小板は凝集せず正常に機能しているので実際には出血症状を来すことはなく、特に治療を必要としない。また、EDTA による血小板の凝集は時間経過とともに進行するため、採血から検体検査までの時間が長いと偽性血小板減少症が出現しやすくなる。このため血液検査を外部の検査機関に委託している場合などは注意が必要である。偽性血小板減少症でみられる血小

板数は0~10数万/ μ lと幅広い。5万/ μ l以上の血小板数が保たれており、白血球数や赤血球数が正常で出血傾向を伴わない症例では、抗凝固剤としてクエン酸やヘパリンを用いた採血管で再検査し、偽性血小板減少症を鑑別する、もしくは末梢血塗抹標本での血小板凝集塊の有無を確認することが勧められる。ただし、血小板数が3万/ μ l以下を示しており再検査結果の判明に時間を要する場合、また明らかな出血症状を伴う際は早急に血液内科を受診させた方がよい。

感染症に伴う血小板減少症

ウイルス感染症や敗血症はしばしば血小板減少を伴うことがある。機序として血小板の消費の亢進や産生の低下、自己免疫的機序などが考えられているが、DICの合併がなければ臨床的に問題

となるような出血症状を伴うことは少なく、ほとんどの場合感染症の改善とともに血小板数の回復がみられる。またヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV) 感染症の初期症状として血小板減少が見られることがあり (HIV 関連血小板減少症 HIV-related thrombocytopenia : HIV-TP)、米国などでは血小板減少症をみたら HIV 感染症をチェックしておくのが常識となっている。本邦では HIV 感染症患者数が増加の一途を示しており、注意が必要である。

薬剤性血小板減少症

薬剤の副作用として血球減少が見られることがある。薬剤性再生不良性貧血や溶血性貧血、無顆粒球症など様々な形の薬剤性造血障害が存在しているが、貧血や白血球減少は見られずに血小板減少のみが認められることもあり、これが薬剤性血小板減少症と定義される。薬剤性血小板減少症は極めて多数の原因薬剤によって引き起こされ、また原因薬剤によって血小板減少を引き起こす機序が異なっている事が知られている。H₂ 受容体ブロッカーや抗菌剤、非ステロイド性抗炎症薬など日常診療でよく用いられる薬剤が原因となることも多く、これら原因薬剤を薬物依存性血小板減少症候補薬物のデータベースとして小宮山らがまとめているので参照されたい⁵⁾。薬剤性血小板減少症が疑われる際には原因と思われる薬剤を中止し、必要な場合は他の代替薬剤を考慮するのが原則である。血小板減少が軽度で、原因薬剤の中止により速やかに血小板数が回復するものに関してはそれほど問題とならないが、薬剤性の血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP) を合併する症例や、薬剤以外の原因による血小板減少症を否定できない症例については血液内科医への紹介が望ましい。

その他

肝疾患や膠原病、悪性腫瘍の骨髄転移などでも血小板減少は比較的良好に見られるが、これらの疾患では原疾患の血小板減少症以外の症状が前面に出ることが多く、血液内科に紹介となることは比較的少ないようである。その他、頻度は非常に少ないが家族性の血小板減少症に遭遇することもある。これには Drachman による優れた総説があるので参考にされたい⁶⁾。家族性血小板減少症の中には急性白血病へ移行しやすいため厳重な経過観察が必要な疾患もあるので、白血病に関する家族歴を同時に聴取しておくことは重要である。

血小板数の増加を来す疾患

一般的に血小板数が 60 万/ μ l 以上となる場合を病的な血小板増加ととらえることが多い。血小板増加症には一次性的なものとして二次性 (反応性) のもの

があり、一次性血小板増加症の代表的なものが慢性骨髄増殖性疾患と呼ばれる疾患群である。一方、圧倒的に頻度が多いのは二次性 (反応性) の血小板増加症で、悪性腫瘍や感染症、慢性炎症性疾患などが血小板増加を来しうる。

2007 年、血小板増加が紹介理由のひとつとなった症例 32 例のうち確定診断名としては本態性血小板血症 (essential thrombocythemia : ET) が 10 症例、慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia : CML) が 7 症例であった (表 3)。

次いで血小板増加を来す各々の疾患について概説する。

表 3 血小板増加の原因疾患

本態性血小板血症	10
慢性骨髄性白血病	7
感染症に伴う血小板増加	5
真性赤血球増加症	4
その他	6
合計	32

慢性骨髄増殖性疾患 (chronic myeloproliferative disease : CMPD)

2001 年に発表された新 WHO 分類では CMPD は 7 つの疾患に分類されている。これらの疾患のうち、血小板の上昇を伴うことが多いのは、いわゆる古典的 CMPD である CML、真性赤血球増加症 (polycythemia vera : PV)、ET、特発性骨髄線維症 (chronic idiopathic myelofibrosis : CIME) である。CMPD のうち CML はフィラデルフィア染色体が陽性で、放置しておく確実に急性転化 (急性白血病類似の状態に移行) する点で他の CMPD とは明確に区別される。2005 年、PV のほぼ全例、ET および CIME の約 50% の症例に JAK2 遺伝子の点突然変異 (V617F) が生じていることが複数の研究グループにより見いだされ⁷⁻¹¹⁾、疾患の分子レベルの異常が急速に明らかになりつつある。

a. CML

CML は造血幹細胞レベルの未熟な血球細胞において 9 番染色体と 22 番染色体の相互転座によりフィラデルフィア染色体が形成され、BCR 遺伝子と ABL 遺伝子の融合遺伝子が生じることによって発症する。この融合遺伝子が非常にチロシンキナーゼ活性の強い BCR-ABL キナーゼを生成し、血球細胞の異常増殖を引き起こす。CML の臨床像は慢性期、移行期、急性転化の 3 病期に分類され、自然経過では数年の慢性期を経て移行期、急性転化に至る。最近では健康診断時の血液検査にて慢性期のうちに CML を発見されることが多い。慢性期の臨床所見としては白血球増加のほか、

脾腫、貧血を伴うことが多く、血小板の増加もよくみられる。2001年より CML に対する分子標的治療薬であるイマチニブ（グリベック®）が使用されるようになり、CML の予後が劇的に改善された。従来 CML の治療に用いられていたインターフェロン α では有意な生存期間の延長は得られないものの、ほとんどの患者で急性転化への進展は避け難く、また唯一根治を期待できる治療法である造血幹細胞移植も、患者の年齢や HLA 適合ドナーの有無によって適応症例が限られていた。しかし BCR-ABL キナーゼの阻害薬であるグリベックは、大部分の症例において BCR-ABL キナーゼを有するクローンを選択的に排除し、残存していた正常造血幹細胞による血球産生を回復させることが可能で、CML 慢性期の治療における第一選択薬となっている。ただし、約 10%～20%の患者が最終的にイマチニブ耐性になること、寛解を維持している患者でもイマチニブを中止すると多くの例で再び白血病細胞が増えること、また移行期や急性転化した CML には効果が少ないことなど多くの問題も抱えており、造血幹細胞移植を考慮しなくてはならない症例もまだ相当数存在する。

b. ET

ET も CML と同じく造血幹細胞レベルの未熟な血球細胞に由来するクローナルな疾患で、骨髄巨核球増加と著しい血小板の増加を特徴とする。発症時の平均年齢は 50～60 歳で、健診で偶然発

見されるなど無症状の例も多いが、微小血管の閉塞による頭痛、めまいや肢端紅痛症（四肢末端の焼けるような疼痛を伴う腫脹）、視覚・聴覚異常が見られることがある。また増加している血小板は機能異常を伴うため血栓症状だけでなく出血も伴いやすく、皮下出血や歯肉出血、消化管出血が見られることもある。診断の基本は除外診断で、反応性の血小板増加と ET 以外の CMPD の可能性を否定することにより診断する（表 4）。生命予後を規定するのは血栓症で、60 歳以上の症例や血栓症の既往のある症例、心血管系のリスクファクター（喫煙、糖尿病、高血圧、脂質異常症）を持つ症例には少量アスピリンの投与に加え、血小板数をコントロールする目的でヒドロキシウレア（商品名：ハイドレア）が用いられる。ヒドロキシウレアは抗癌剤であり、二次性発癌などの副作用も懸念されるため、欧米では若年者にはインターフェロン α やアナグレライドが用いられるが、本邦ではいずれも保険適応外である。本疾患は経過中に急性白血病や骨髄線維症に移行する症例があり、注意が必要である。

c. PV

PV は慢性骨髄増殖性疾患の中でも特に赤血球数の増加が顕著な疾患で、ほぼ全例に JAK2 の遺伝子変異（V617F）が見られる。JAK2 はエリスロポエチンなどのサイトカインの細胞内シグナル伝達に中心的な役割を担うチロシンキナーゼで、この遺伝子変異が PV の発症に深く関与して

表 4 本態性血小板血症（ET）の診断基準（WHO 2001 年）

必須条件
1) 持続的な血小板数の増加（60 万/ μ l 以上）
2) 骨髄生検で大型化で成熟した巨核球を伴う巨核球系細胞の増生を認める
除外基準
1) 真性赤血球増加症の所見がない
a) ヘモグロビン値が男性で 18.5 g/dl、女性で 16.5 g/dl を超えない
b) 骨髄に可溶性鉄があるか、血清フェリチンあるいは MCV が正常範囲内
c) a)、b) の所見が認められない場合でも、鉄剤の投与により赤血球量やヘモグロビン値が真性赤血球増加症のレベルにまで増加しない
2) 慢性骨髄性白血病の所見がない
フィラデルフィア染色体や BCR-ABL 融合遺伝子を認めない
3) 特発性骨髄線維症の所見がない
a) 膠原線維による線維化が無い
b) 細網線維による線維化が無い、あったとしても軽度
4) 骨髄異形成症候群の所見がない
a) del (5q)、t (3;3) (q21;q26)、inv (q21;q26) の染色体異常が認められない
b) 顆粒球系の有意な形態異常は認めず、微少巨核球はあってもごくわずか
5) 反応性血小板増加症の所見がない
a) 炎症や感染の基礎疾患がない
b) 悪性疾患を合併していない
c) 脾摘をおこなっていない

症状が主で、患者は赤ら顔で眼瞼結膜の充血が見られ、頭痛、頭重感、全身倦怠感を訴えることが多い。合併症として高血圧や皮膚掻痒感、脾腫などが認められる他、血小板の増加を伴う症例ではETと共通した血栓症、出血の症状が見られる。診断には、肥満した男性喫煙者に多いストレス赤血球増加症（ストレス多血症）を鑑別することが必要であるが、ストレス赤血球増加症では脾腫や白血球増加、血小板の増加が認められないことでPVとの鑑別は可能である。PVの治療の第一選択は瀉血で、定期的な瀉血によって血液粘稠度の低下を図る。また100万/ μ l以上の血小板増加を伴う症例では少量アスピリンによる抗血栓療法や hidroキシウレアの投与も行われる。ETと同じく急性白血病や骨髄線維症に移行する症例が見られる。

d. CIMF

CIMFは骨髄の広範な線維化と髄外造血による肝脾腫を特徴とするCMPDで、モノクローナルに異常増殖した造血系細胞から産生された種々のサイトカインが骨髄の線維化、骨硬化を引き起こすことにより発症する。臨床症状として著明な肝脾腫による腹部症状や発熱、全身倦怠感、体重減少が見られ、血液検査では貧血や血小板増加がみとめられる。岡村らが本邦で発生したCIMFを解析したところ¹²⁾、平均発症年齢は60.7歳、平均生存期間は約10年で、主な死因は感染症や出血、急性白血病への移行であった。根治的な治療法は造血幹細胞移植のみであるが、姑息的治療として hidroキシウレアや蛋白同化ステロイドの投与や脾臓への放射線照射が行われる。

二次性血小板増加症

血小板増加の原因として最も多いのは二次性（反応性）の血小板増加症である。悪性腫瘍、慢性炎症（関節リウマチや炎症性腸疾患など）、感染症などにより引き起こされ、血小板数が100万/ μ lを超えることも珍しくはない。反応性に増加した血小板には機能、形態に異常が無いことが多く、通常血栓症や出血症状は伴わない。基礎疾

患の改善により速やかに血小板数が低下するのも反応性の血小板増加症の特徴である。参考に Tefferi らが示したETと反応性血小板増加症の鑑別点を表5に掲げておく¹³⁾。

その他

上記の疾患の他、一部の骨髄異形成症候群でも血小板の増加が見られるが、骨髄にて異型性の強い細胞が認められることでETやPVと鑑別される。また血小板減少症と同じく、血小板増加症でも家族性のものが報告されている。

おわりに

血小板数異常により当院に紹介となった症例の分析を行い、原因疾患として主要なものについて概説した。近年、職場や地域で行われる健康診断の採血項目にも血小板数の検査が組み入れられることが多くなっており、血液内科医以外の医師も無症候性の血小板数異常を示す患者を診察する機会が増えている。拙文が日常の診療の一助になれば幸いである。

文献

- 1) Gasbarrini A, et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* **352**: 878-878, 1998
- 2) Hino M, et al.: Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* **82**: 30-32, 2003
- 3) 藤村欣吾: 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成16年度総括・分担研究報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」. pp 53-69, 2005
- 4) 日野雅之: 血小板が少ないけれど、出血症状がない? ~偽性血小板減少症~. *血液診療* **5**: 16-17, 2007

表5 本態性血小板血症 (ET) と反応性血小板増加症の鑑別点

	ET	反応性血小板増加症
血栓症あるいは出血症状	+	-
脾腫	+	-
急性期蛋白 (CRP など) の増加	-	+
骨髄細網線維症	+	-
骨髄巨核球の集塊	+	-
クローナルな造血	+	-
刺激因子なしでの血球コロニー形成	+	-

- 5) 小宮山 豊, ほか: 薬剤起因性血小板減少症の病態と検査 (ITP, HIT, TTP) 付録 薬物依存性血小板減少症候補薬物のデータベース. 臨床病理 **53**: 658-667, 2005
- 6) Drachman JG : Inherited thrombocytopenia: when a low platelet count does not mean ITP. Blood **103**: 390-398, 2004
- 7) Baxter EJ, et al.: Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet **365**: 1054-1061, 2005
- 8) James C, et al.: A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signaling causes polycythaemia vera. Nature **434**: 1144-1148, 2005
- 9) Kralovics R, et al.: A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. N Engl J Med **352**: 1779-1790, 2005
- 10) Levine RL, et al.: Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. Cancer Cell **7**: 387-397, 2005
- 11) Zhao R, et al.: Identification of an acquired JAK2 mutation in polycythemia vera. J Biol Chem **280**: 22788-22792, 2005
- 12) Okamura T, et al.: Primary chronic myelofibrosis: clinical and prognostic evaluation in 336 Japanese patients. Int J Hematol **73**: 194-198, 2001
- 13) Tefferi A, Hoagland HC : Issues in the diagnosis and management of essential thrombocythemia. Mayo Clinic Proceedings **69**: 651-655, 1994

受付 : 2008 年 8 月 27 日

受理 : 2008 年 9 月 12 日