

総説

成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド 2023 年版

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班

「ITP 診断参照ガイド」作成委員会

柏木 浩和^{1*}, 桑名 正隆², 村田 満³, 島田 直毅⁴,
高蓋 寿朗⁵, 山之内 純⁶, 加藤 恒⁷, 羽藤 高明⁸,
富山 佳昭^{7,9}

Key words : ITP, Diagnosis, Immature platelets, Plasma thrombopoietin concentration

I. 序 文

【ITP の日本語名称の変更】

最初に、本疾患の名称変更について記す。従来、本疾患は原因不明の血小板減少症として特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) として知られてきた。しかし、その病態が抗血小板自己抗体を中心とする免疫異常によることが明らかにされてきたこと、また紫斑を認めない症例も多く存在することから、国際的には ITP は免疫性血小板減少症 (immune thrombocytopenia) の略語として用い、原因不明の従来の ITP に相当する疾患を一次性 (primary) ITP、合併する疾患 (SLE や HIV 感染など) や薬剤に起因する場合を二次性 (secondary) ITP とよぶことが提唱されている¹⁾。それに従い、本ガイドでは ITP は免疫性血小板減少症の略称とし、特に記載がない場合、免疫性血小板減少症は一次性 ITP を意味することとする。

【新たな ITP 診断基準】

ITP の診断に関しては、本邦においては、1990 年厚

生省特定疾患特発性造血障害調査研究班により改訂された診断基準が主に用いられてきた。この診断基準は除外診断が中心であり、ここで用いられている PAIgG (Platelet-associated IgG, 血小板結合 IgG) はその特異性の低さから診断的価値が低いこと²⁾、また必須とされている骨髓検査には ITP に特異的な所見を認めないこと、など本診断基準改訂の必要性が指摘されてきた³⁾。特に再生不良性貧血においては、病初期において血小板減少が先行する症例があること、また穿刺部位によっては骨髓検査が必ずしも低形成とならないため、ITP と誤診される可能性がある⁴⁾。実際、難治性 ITP と診断されていたものの 10% 程度が骨髓不全であったことが報告されており⁵⁾、欧米よりも再生不良性貧血の頻度が多い本邦においてはその重要性はより高いと考えられる⁶⁾。当研究班においては長年にわたりこの問題に取り組み、2006 年には、抗 GPIIb-IIIa 抗体産生 B 細胞 (ELISPOT 法)、血小板関連抗 (PA) GPIIb-IIIa 抗体、血漿トロポポエチン (TPO) 濃度、網状血小板比率 (RP%) を取り入れた診断基準案を提唱した⁷⁾。今回、これらのバイオマーカーの中で血漿 TPO 濃度および RP% を含む幼若血小板比率測定を用いた新たな診断基準を作成した。これらのバイオマーカーは血小板破壊の亢進による血小板寿命の短縮と血小板産生は比較的保たれているという ITP の病態を反映している⁸⁾。本診断基準においても多くの疾患の除外が重要であることに変わりはないが、再生不良性貧血を含む低形成性血小板減少症を明確に鑑別できることから、侵襲的な骨髓検査の必要な患者を選択および適切な治療の選択が可能となり、臨床上の大きな有用性があると考えられる。

受付 : 2023 年 1 月 10 日

受理 : 2023 年 5 月 17 日

* 参照ガイド作成責任者

¹ 大阪大学医学部附属病院 輸血部

² 日本医科大学 アレルギー膠原病内科学分野

³ 国際医療福祉大学 臨床医学研究センター

⁴ 国際医療福祉大学

⁵ 広島市立舟入市民病院

⁶ 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

⁷ 大阪大学大学院 医学系研究科血液・腫瘍内科学

⁸ 愛媛県赤十字血液センター

⁹ 上ヶ原病院

II. 診断基準（表 1）

II-1. 各項目の説明

1. 以下のすべての項目を満たす。

- ①血小板減少を認める（10 万/ μ l 未満）
- ②貧血を認めない
- ③白血球数は正常である
- ④末梢血塗抹標本で 3 系統すべてに明らかな形態異常を認めない

ITP は基本的には血小板減少以外の血球系の異常は認めない。しかし血小板減少に伴う出血あるいは鉄欠乏に伴う小球性貧血はしばしば認められる。一方、大球性貧血（MCV \geq 110）は骨髓異形成症候群など他疾患の可能性があるので、鑑別診断のため骨髓検査を必須とする。また ITP において軽度の白血球減少あるいは増加を認めることは珍しくないが、3,000/ μ l 未満あるいは 10,000/ μ l 以上の場合、もしくは末梢血塗抹標本にて幼若白血球の出現や形態異常を認める場合、好中球低下またはリンパ球の増加を認める場合においても骨髓検査を必須とする。

2. 血漿 TPO 濃度は正常～軽度上昇にとどまる。

TPO は主に肝臓から恒常的に産生されており、血中

TPO 濃度は血小板および巨核球に発現する TPO 受容体（c-MPL）による結合・分解により制御されている⁹⁾。血小板・巨核球が減少すれば TPO 受容体に結合し消費される TPO が減少し TPO 濃度が上昇し、血小板・巨核球が増加すれば TPO 濃度は低下する。したがって、再生不良性貧血に代表される骨髓低形成による血小板減少では著明な血中 TPO 濃度の上昇が認められる。一方、ITP では巨核球数が比較的保たれていることや、血小板破壊亢進に伴い血小板結合 TPO の血中からの消失が亢進していることにより、血中 TPO 濃度は正常～軽度上昇に留まる。近年、血小板膜蛋白の脱シアル化により肝細胞の Ashwell-Morell 受容体を介して脱シアル化した老化血小板が貪食され、TPO 産生を促すメカニズムも報告されている¹⁰⁾。抗 GPIIb α 抗体が脱シアル化を促進する可能性があるが¹¹⁾、抗 GPIIb α 抗体の有無による血中 TPO 濃度の違いは認められていない¹²⁾。

血中 TPO 濃度測定が ITP と低形成性血小板減少の鑑別に極めて有用であることは、多くの報告で示されている^{13~31)}。一方、慢性肝炎では正常～軽度高値を示すが、線維化の進行に伴い低値を示すこと^{23, 31~33)}、血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）、抗リン脂質抗体症候群（anti-phospholipid syn-

表 1 診断基準

1. 以下のすべての項目を満たす^{*1}
 - ①血小板減少を認める（10 万/ μ l 未満）
 - ②貧血を認めない（出血性あるいは鉄欠乏性貧血は可とする）
 - ③白血球数は正常である（ただし軽度の白血球増減を示すことがある）
 - ④末梢血塗抹標本で 3 系統すべてに明らかな形態異常を認めない
2. 血漿 TPO 濃度は正常～軽度上昇にとどまる（＜カットオフ値）^{*2}
3. 幼若血小板比率（RP%または IPF%）が増加する（＞ULN）
4. 血小板減少をきたしうる各種疾患、二次性 ITP を否定できる^{*3}

ULN: upper limit of normal

- 診断基準 1～4 の要件をすべてみたす場合、“ITP”と診断する。
- 診断基準 2 または 3 のいずれかの要件のみを満たす、あるいは検査不可能な場合は、“ITP 疑い”とする。ただし、血小板膜蛋白（GP）特異的抗血小板抗体陽性もしくは GP 特異的抗血小板抗体産生 B 細胞の増加、あるいは臨床経過から“ITP”と診断してよい。

（補足事項）

- ^{*1} 骨髓検査は必須ではないが、末梢血にて次の所見を認める場合は骨髓検査にて他疾患を除外する必要がある：白血球数＜3,000 または \geq 10,000/ μ l、MCV \geq 110、好中球＜30%またはリンパ球 \geq 50%、幼若白血球の出現
- ^{*2} カットオフ値は R&D システムズ社 ELISA キット（研究用試薬）の場合、300 pg/ml、MBL 社キット（TPO-CLEIA）（体外診断用試薬として試験中）の場合、70 pg/ml とする。
- ^{*3} 薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、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、骨髓癌転移、播種性血管内凝固、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、結核症を含む感染症、サルコイドーシス、血管腫などがある。また血小板減少を認める先天性疾患として、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、MYH9 異常症、Kasabach-Merritt 症候群、Upshaw-Schulman 症候群などがある。

注釈：本診断基準は、現在保険収載されていない検査項目を含んでおり、日常診療においては難病認定を含めて直ちに ITP の診断に用いられるものではない。

drome, APS) では ITP と同様であるが^{13,20)}, 播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, DIC) では特に重症例で高値であること^{20,34~36)}, 先天性血小板減少症では正常～軽度高値であること^{25,28)}, などが報告されている。骨髓異形成症候群 (MDS) では正常～高値まで様々であり, 詳細は後述する。

血漿 TPO 濃度は, R&D システムズ社の ELISA キット (研究用試薬) を用いて測定された報告が多く, 健常者は 40~120 pg/ml 程度とされている^{21,24,28,37,38)}。R&D システムズ社キットを用いた桑名らの検討では, 健常者は 83.9±11.7 (50~126) pg/ml であり, mean+5SD の 142 pg/ml 以下を正常範囲としている。ITP と non-ITP の鑑別には, 300 pg/ml が最も感度・特異度が良好であり, 本キットを用いた場合の血漿 TPO 値のカットオフ値は 300 pg/ml を用いる^{7,38)}。最近本邦にて体外診断用に開発された, 化学発光酵素免疫測定 (CLEIA) 法を用いた TPO 測定キット (TPO-CLEIA) においては, R&D システムズ社キットにおける TPO 値 300 pg/ml は, 70 pg/ml に相当することが示されており, 70 pg/ml をカットオフ値として用いる³⁰⁾。2023 年 1 月現在, 血漿 TPO 濃度測定は保険未収載であるが, TPO-CLEIA は, 体外診断薬としての薬事申請準備中である。

3. 幼若血小板比率 (RP%または IPF%) が増加する。

ITP では免疫的機序により血小板破壊が亢進し血小板寿命が短縮するため, 幼若血小板の比率が増加する。また ITP においては健常人に比してより大型の幼若血小板が末梢血に増加することも報告されている³⁹⁾。幼若血小板は従来, 網赤血球と同様に核酸に結合するチアゾールオレンジを用い, フローサイトメトリーで検出する網状血小板 (reticulated platelet, RP) として測定する方法が標準とされてきた^{40,41)}。しかし RP の測定は煩雑かつ熟練を要し, 臨床検査としては不向きであった。近年, 一部の自動血球測定機で幼若血小板分画 (immature platelet fraction, IPF) を測定する方法が開発されてきた。IPF として測定されるものは必ずしも RP と同一ではない可能性があり, 特に旧機器 (シスメックス XE シリーズ) で測定されたものは, 破碎赤血球の影響を強く受けることや顕著な血小板減少例では血小板測定数が非常に少なくなりデータの信頼性が劣るなどの欠点があった⁴²⁾。しかし新しい XN および XR シリーズ (IPF%の体外診断用医療機器の承認取得済み) においてはミトコンドリア DNA, RNA および細胞質内 mRNA を染色する専用の染色試薬 (XN reagent) と測定チャンネルを用いることにより, RP%と同程度の感度, 特異度を有することが示されている^{42~45)}。

ITP における RP%の増加は多くの論文で報告されている^{7,23,24,31,37,42,46~50)}。IPF%に関する報告の多くは旧機

種によるものであるが, ITP において高値を示すことはやはり多くの論文で示されている^{42,51~68)}。しかし RP%および IPF%の増加は ITP に特異的な所見ではなく, DIC, TTP などの血小板消費亢進が主因である血小板減少においても認められる^{67,68)}。MDS を含め血液悪性疾患では多様な値を示し, 特に 7 番染色体を含む染色体異常が顕著な MDS 症例において IPF%が増加することが報告されている^{54,56,57,69,70)}。また RP%に比して IPF%は血小板サイズの影響を強く受ける。したがって MYH9 異常症や Bernard-Soulier 症候群などの先天性巨大血小板減少症では IPF%は著明な高値を示すことが多い^{62,71)}。血小板数に比して著明な IPF%高値を認める場合 (血小板数 ≥ 5 万/ μ l かつ IPF% $\geq 10\%$) は MDS, 先天性巨大血小板減少症の可能性を考慮する必要がある。

RP%, IPF%とともに標準化された正常値は存在しないため, 施設基準値 (upper limit of normal, ULN) を超える場合に増加と判断する。2023 年 1 月現在, 幼若血小板比率測定は保険未収載である。

4. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる。

鑑別すべき主な疾患については後述する。

II-2. 診断基準に関する補足説明

➤診断基準 1~4 の要件をすべてみたす場合, “ITP” と診断する。

➤診断基準 2 または 3 のいずれかの要件のみを満たすあるいは検査不可能な場合は, “ITP 疑い” とする。ただし, 血小板膜蛋白 (GP) 特異的抗血小板抗体もしくは GP 特異的抗血小板抗体産生 B 細胞の増加 (いずれも研究用試薬), あるいは臨床経過から “ITP” と診断してよい。

典型的な ITP では 1~4 の要件をすべて満たす。特に血漿 TPO 値と幼若血小板比率を組み合わせることにより, 低形成性血小板減少と高い感度と特異度をもって区別することができる^{7,23,24,31,48)}。しかし ITP において TPO 値が稀に基準値を超えて高値になることがあり, 特に ITP の急性期においては慢性期に比べ高めになる可能性がある⁷²⁾。臨床的に明らかに ITP を疑うが TPO 値が基準値を超える場合は再検することが望ましい。また ITP と健常者あるいは低形成血小板減少との鑑別における RP%あるいは IPF%の増加の感度は 85~95%, 特異度は 70~90%と報告されているが, これらが高値を示さない症例も多い^{7,24,42,51,52,57,58,63)}。したがって, TPO 値および幼若血小板比率のいずれかが基準を満たさない場合は, “ITP 疑い” とする。可能であれば GP 特異的抗血小板抗体 (保険未収載) あるいは GP 特異的抗血小板抗体産生 B 細胞 (ELISPOT) 検査 (保険未収載) を行い ITP と診断する⁷⁾。これらの検査が施行でき

ない場合は、臨床経過、特に副腎皮質ステロイドや immunoglobulin 大量療法の治療効果から ITP と診断してよい。

III. 診断の手順（図 1 フローチャート参照）

ITP の診断手順を図 1 に示す。本 ITP 診断基準では、血漿 TPO 値と幼若血小板比率を導入したが、これらは

ITP の病態を反映したバイオマーカーであるが、ITP に特異的な検査法ではなく、ITP と同様の結果になる疾患は多数存在する。血漿 TPO 値と幼若血小板比率は、その他の検査等で鑑別可能な各種疾患を慎重に除外した後に行うことが重要である。

以下に診断の手順の要点を記載する。

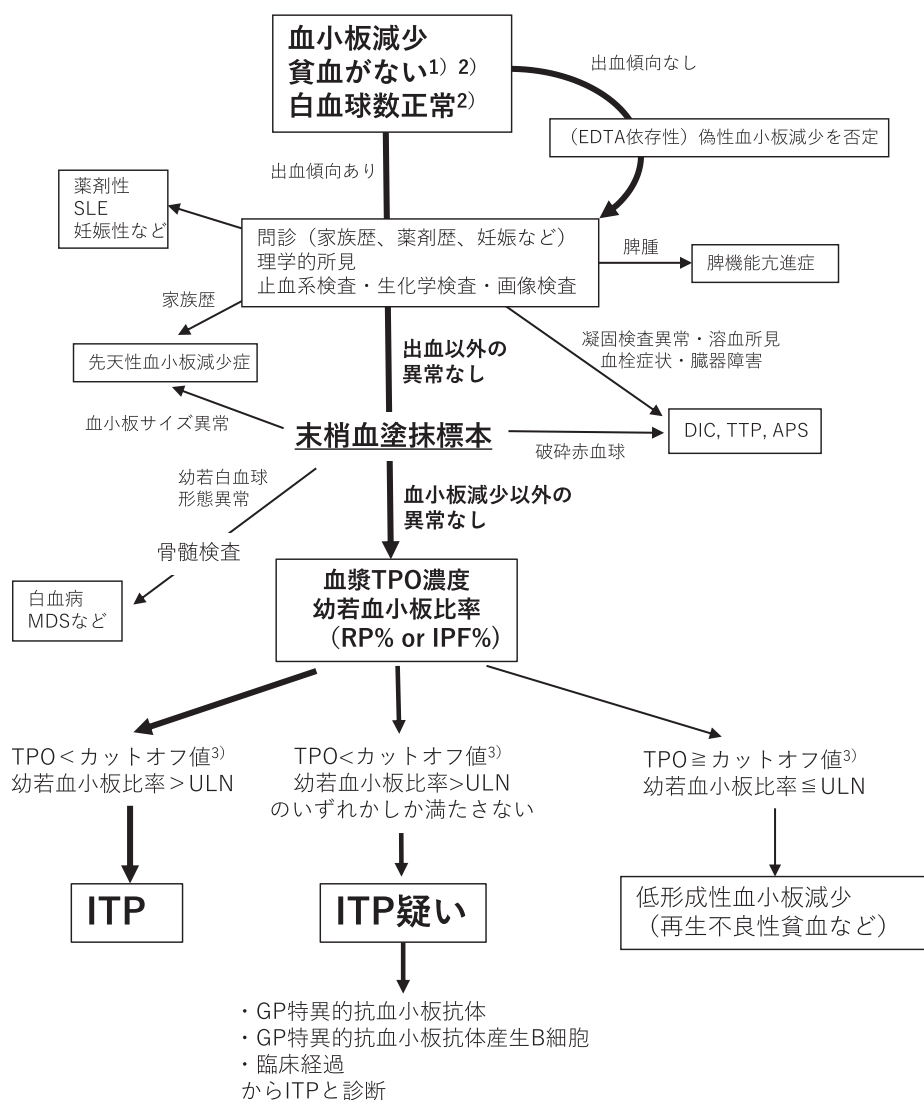


図 1 ITP 診断フローチャート。

- 1) 出血性あるいは鉄欠乏による貧血は可とする。
- 2) WBC < 3,000 または ≥ 10,000, MCV ≥ 110, 好中球 < 30% またはリンパ球 ≥ 50% の場合は、骨髓検査にて他疾患を除外する必要がある。
- 3) R&D システムズ社 ELISA キット (研究用試薬) を用いた場合、300 pg/ml, MBL 社 TPO-CLEIA キット (体外診断用試薬として試験中) を用いた場合、70 pg/ml をカットオフ値とする。

APS, 抗リン脂質抗体症候群; DIC, 播種性血管内凝固; GP, 膜蛋白; MDS, 骨髓異形成症候群; SLE, 全身性エリテマトーデス; TPO, トロンボポエチン; TTP, 血栓性血小板減少性紫斑病; ULN, 正常上限値。

1) 偽性血小板減少の否定

血小板減少以外の異常を認めず、出血症状を全く認めない場合に最初に偽性血小板減少を除外する。偽性血小板減少は血算用スピッツ内で血小板凝集が生じ、血球測定機器にて血小板低値を示す状態である。EDTA 存在下で構造変化した GPIIb/IIIa を認識する抗体によることが多いとされるが^{73, 74)}、EDTA だけでなくクエン酸、heparin 採血でも凝集する場合があり、詳細なメカニズムは解明されていない⁷⁵⁾。末梢血塗抹標本にて血小板凝集塊の有無を確認することが重要である。可能であれば、採血直後の血小板数を測定することにより真の血小板数を知ることができる。また極めて稀ではあるが、寒冷凝集素による偽性血小板減少が報告されている⁷⁶⁾。

2) 基本的評価

- 病歴
- 家族歴
- 理学所見
- CBC
- 末梢血塗抹標本
- 生化学検査

問診では、血小板減少および出血症状の経過、先行感染の有無、合併症および服用薬剤、家族歴の有無を確認する。診察においては、出血症状の性状に注意する。ITP に認める紫斑は、典型的には点状出血～小斑状出血であることが多い。粘膜出血（鼻出血、消化管出血、血尿など）はより重篤な血小板減少例で認めることが多く、成人の 1% 程度、小児の 0.4% 程度において致命的な脳出血も生じる⁷⁷⁾。血友病などでみられる関節内出血や筋肉内出血などの深部出血は稀である。成人例においては出血症状を認めない例も少なくない。

末梢血所見では、鉄欠乏性あるいは出血による貧血以外の貧血を認める場合、白血球数異常（ $<3,000/\mu\text{l}$ あるいは $\geq 10,000/\mu\text{l}$ ）、末梢血塗抹標本にて幼若白血球の出現や形態異常を認める場合、あるいは好中球低下またはリンパ球の増加を認める場合には骨髓検査等にて他疾患を除外する。生化学検査では肝機能異常、LD の増加、炎症所見の有無に特に注意する。ITP では大型血小板が増加するが、著明な大型～巨大血小板の増加を認める場合は、先天性巨大血小板減少症の可能性を考慮する。二次性 ITP の中で頻度が高い全身性エリテマトーデスの除外には、発熱、紅斑などの皮膚所見、関節痛/関節炎、腎、肺、心、中枢神経などの臨床所見に加えて抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、補体（C3, C4）などの測定を考慮する⁷⁸⁾。

3) 次に行うべき検査

- 止血系検査
- 溶血所見の確認（ビリルビン、LD、ハプトグロビ

ン、破碎赤血球）

- 画像検査（脾腫の有無）
- *H. pylori* 検査
- HIV, HBV, HCV

止血系検査（PT, aPTT, フィブリノゲン, FDP）を行い、異常を認める場合は DIC 等を鑑別する必要がある。溶血所見（ビリルビン高値、LD 高値、ハプトグロビン低下）を認める場合は、クームス試験を行い Evans 症候群の可能性を考慮する。クームス試験陰性の場合、あるいは神経症状、腎障害、破碎赤血球を認める場合は、ADAMTS13 活性を測定し、TTP を否定する。脾腫の有無について画像的な検索を行う。さらに ITP と関連する可能性がある *H. pylori*, HIV, HBV, HCV 検査を行う。

4) 血小板減少以外の明らかな異常を認めない場合に行うべき検査

- 血漿 TPO 濃度
- 幼若血小板比率（RP% または IPF%）

以上の検査で、血小板減少以外の明らかな異常を認めない場合、血漿 TPO 濃度および幼若血小板比率（RP% または IPF%）を測定し、上述したような基準で ITP を診断する。

IV. ITP と鑑別すべき疾患とその特徴

① 先天性（遺伝性）血小板減少症

先天性血小板減少症は稀な疾患であるが、難治性 ITP と診断されている患者の中で 15% 程度を占めるとする報告もある⁵⁾。先天性血小板減少症は ITP と誤診され脾臓摘出などの不必要な治療を受けるリスクがあるだけでなく、MYH9 異常症における腎炎、難聴、白内障や急性骨髄性白血病の発症傾向を持つ家族性血小板減少症（familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia, FPD-AML）における AML など重篤な他疾患が併発する場合があります、慎重に鑑別する必要があります⁷⁹⁾。診断には家族歴の確認だけでなく、末梢血塗抹標本の丁寧な確認が特に重要である。先天性血小板減少症は血小板サイズにより分類することができ、頻度が比較的多い MYH9 異常症、Bernard-Soulier 症候群や GPIIb-IIIa 関連血小板減少症においては巨大～大型血小板を呈する。ITP においても大型血小板を認めるが、MYH9 異常症では、巨大血小板の比率が 50% 以上となり、また特徴的な白血球封入体が認められる⁸⁰⁾。先天性巨大血小板減少症では IPF% が血小板数に比して著明な高値を示すことが多く、ITP との鑑別の一助となる^{62, 71)}。

②薬剤性血小板減少症

薬剤性血小板減少症は、抗がん剤の骨髄抑制に代表される非免疫的機序のものと免疫的機序によるものに大別される。免疫的機序による血小板減少を引き起こす薬剤は300種類以上が報告されており⁸¹⁾、薬剤投与5～10日後に出現することが多く、血小板数2万/ μ l以下に著減することも珍しくない。そのメカニズムとして、i) ハプテン依存性抗体：薬剤がハプテンとして血小板膜に結合し、抗体と反応する（ペニシリン、セファロsporin系抗生剤）、ii) キニン型抗体：薬剤が抗体のFabあるいは血小板膜蛋白に結合し、抗体と膜蛋白の結合を増強する（キニン、バンコマイシン、リファンピシンなど）、iii) 自己抗体の誘導：薬剤非存在下でも反応する血小板自己抗体の産生を誘導する（procarbazine、金製剤など）、iv) 免疫複合体：薬剤/PF4と結合した免疫複合体がFc γ RIIaを介して血小板を活性化する（heparin）、などが知られている⁸²⁾。

③妊娠性血小板減少症

血小板減少は全妊婦の約10%程度に認められ、その約70%が妊娠性血小板減少症である。その病態は不明であるが、主に妊娠中期～後期に発症し、血小板低下は軽度であり、通常7万/ μ l以上である。出産後1～2ヶ月で自然寛解し、胎児、新生児血小板減少は起こさない。妊娠性血小板減少症とITP合併妊娠を明確に区別する方法はないため、妊娠時初発の血小板減少に関しては、慎重に経過をみることが重要である。溶血所見を伴う場合は特に注意し、稀ではあるが先天性TTP（Upshaw-Schulman症候群）の可能性も念頭におき、ADAMTS13活性の測定を考慮する⁸³⁾。その他、妊娠中の血小板減少に関して考慮すべき疾患に関してはほかのガイドラインを参照されたい⁸⁴⁾。

④再生不良性貧血

再生不良性貧血は免疫性の骨髄造血幹細胞への攻撃により起こり、成人症例の多くは原因不明の特発性で骨髄低形成と汎血球減少をきたす疾患である⁸⁵⁾。経過中にMDS、急性骨髄性白血病へと移行する場合があります⁸⁶⁾、クローン性造血鑑別のため骨髄穿刺・生検が必要となる。しかし、再生不良性貧血であっても染色体異常が検出され、クローン性造血が示唆される場合もある⁸⁷⁾。7番染色体の異常（monosomy 7など）では、MDS/急性骨髄性白血病への移行リスクが高く予後不良となることが知られている^{88, 89)}。一方、trisomy 8^{90, 91)}、del(13q)^{92, 93)}、6番染色体短腕のloss of heterozygosity (6pLOH)⁹⁴⁾など、予後不良に関連しない変異も高頻度に見られる。再生不良性貧血の骨髄では有核細胞数減少と脂肪組織の増

加が特徴であるが、まだらに残存した造血巣から穿刺、生検が行われた場合には正確な評価が困難となる。このため胸腰椎体MRIによる広範囲骨髄での脂肪組織の増加、造血細胞の減少の有無に関する評価も有用性が高い⁹⁵⁾。

一部の症例では病初期に血小板減少のみが認められるため、ITPとの鑑別が困難な場合があり、実際に難治性ITPと診断されている症例の約10%が再生不良性貧血を含む骨髄不全症候群であるとの報告もある⁵⁾。骨髄検査では巨核球数が一般に正常～増加するITPに対し、再生不良性貧血では巨核球が減少する点が鑑別に重要である。今回のITP診断基準で提唱している幼若血小板比率と血漿TPO濃度の測定も鑑別に有用で、再生不良性貧血では幼若血小板比率の増加は認めず、また血漿TPO濃度はITPと比べて大きく上昇している^{13～19, 21～25, 27～30)}。再生不良性貧血では30～60%の頻度で検出されるとも言われる高感度フローサイトメトリーを用いたPNH型血球増加の検出も診断時の参考になると考えられる⁹⁶⁾。

⑤骨髄異形成症候群

MDSは高齢者に好発し、貧血が80～85%、血小板減少は30～65%、好中球減少が40～50%程度の患者に生じる⁹⁷⁾。2系統以上の血球減少を認める場合が多いが、血小板減少だけを認める症例が1～10%程度ありITPとの鑑別が問題になる^{98～102)}。今回の診断ガイドでは、幼若血小板比率と血漿TPO濃度を導入したが、MDSにおいては時に著明なIPF%の増加を認める症例がある。このような症例では血小板サイズの大小不同が著明であり、7番染色体の異常を含む予後不良の染色体異常が検出される場合が多い⁶⁹⁾。血漿TPO濃度に関しては、正常～高値まで様々である^{23, 31, 32)}。留意すべき点として、血漿TPO濃度著明高値例はPNH血球陽性でcyclosporinの有効例が多く^{103, 104)}、再生不良性貧血と類似の病態が推測されている。このように幼若血小板比率と血漿TPO濃度によりMDSとITPを鑑別することは困難であり、末梢血において、MCV高値¹⁰⁵⁾、白血球数の異常、血球の形態異常、幼若血球の出現、好中球やリンパ球比率の異常などを認める場合、あるいは典型的なITPの経過をとらない場合は積極的に骨髄検査を行い、MDSを鑑別することを推奨する。

⑥血栓形成亢進を伴う血小板減少症：DIC、TTP、APSなど

DIC、TTP、APSなどでは血栓形成亢進による血小板の消費亢進により血小板減少をきたす場合がある。DICにおいては、著明な出血傾向を示す場合が多いが、TTP

や APS においてはむしろ血栓形成に伴う症状を呈する場合が多い。しかしこれらの疾患においても、血小板数が極端に減少 (1 万/ μ l 未満) している場合には、皮下出血、止血困難などの出血傾向を示し ITP との鑑別が必要な場合がある。これらの疾患においては、本診断基準において採用した幼若血小板比率および血漿 TPO 濃度は ITP と同様の傾向をとる場合が多い^{13, 20, 34~36, 67, 68)}。DIC については、FDP、フィブリノゲン、プロトロンビン時間といった凝固線溶系の検査が診断に有用である。TTP については、末梢血塗抹標本における破碎赤血球および LD 高値、ハプトグロビン低値などの溶血所見を確認し、さらに腎障害、神経症状等の臨床所見を考慮し鑑別を進める。特に溶血所見を認める場合は ADAMTS13 活性を測定し、TTP を鑑別することは重要である。APS については血栓症、習慣性流産など本疾患が疑われる臨床症状を認める場合には抗リン脂質抗体検査を実施する。いずれの疾患についても、診断基準、診療ガイドラインなどが公表されており、鑑別の際には参考とされたい^{106~109)}。

⑦二次性 ITP

二次性 ITP をきたす基礎疾患として全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、シェーグレン症候をはじめとした膠原病、リンパ増殖性疾患、慢性肝炎、HIV 感染症などが挙げられる。これら疾患に伴う二次性 ITP の病態は一次性 ITP と同様に抗血小板自己抗体を中心とする免疫異常であることから、診断基準の 1~3 の項目で鑑別することは困難である^{110~112)}。したがって、問診、理学的所見、ウイルス検査など各疾患に特異的な検査所見により除外していくしかない。全身性エリテマトーデスでは血小板減少に加えて白血球、好中球、リンパ球、赤血球の減少を伴うことが多く、特にリンパ球減少の頻度が高く参考になる。肝硬変でも門脈圧亢進症を伴えば汎血球減少症を伴う。一方、全身性エリテマトーデスでみられる血小板減少の病態は多彩で、二次性 ITP 以外に無巨核球性血小板減少症や DIC、血栓性微血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA)、APS、免疫複合体による非特異的な血小板障害などもみられる。

V. ITP 診断に関連するその他の検査について

a. 抗血小板抗体 (PAIgG, GP 特異的抗血小板抗体)

ITP 診断において現在保険適用されている血小板関連 IgG (platelet-associated IgG, PAIgG) の感度は高いものの、その特異性は低く PAIgG が陽性であっても ITP と診断できない^{113, 114)}。疾患特異性が低い理由として、PAIgG には血小板自己抗体だけではなく血小板に付着した非特異的な IgG も含まれるなどが考えられている。

この欠点を克服するため、血小板膜糖蛋白 (glycoprotein, GP) を認識する抗血小板抗体の検出法が開発されており、標的抗原をモノクローナル抗体で捕捉し ELISA で検出する MAIPA 法 (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen)¹¹⁵⁾ や MACE 法 (modified antigen capture ELISA)¹¹⁶⁾ などが知られている。標的抗原は主に GPIIb/IIIa および GPIb/IX であり、血小板自己抗体陽性例の 68% に GPIIb/IIIa に対する抗体が、18% に GPIb/IX に対する抗体が、15% にその両方の抗体が検出されたと報告されている^{117, 118)}。これら GP 特異的抗血小板抗体の ITP 診断における感度は 49~66% であるものの、特異性は 80~90% と高いため、陽性であれば積極的に ITP と診断できる^{118~120)}。また抗体の検出および標的抗原の数が ITP の寛解や重篤性と関連している可能性がある¹²¹⁾。しかし、これら GP 特異的抗血小板抗体測定は現在も研究室レベルに留まり、保険未収載である。

b. GP 特異的抗血小板抗体産生 B 細胞 (ELISPOT 法) (保険未収載)

GP 特異的抗血小板抗体は流血中で主に血小板膜表面に結合した状態で存在するため、その検出には被検血小板の溶解など煩雑な手技を必要とした。そこで、enzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法の原理を用いて流血中の抗血小板抗体ではなく、抗血小板抗体を産生する B 細胞を検出するアッセイ法が考案された^{122, 123)}。患者末梢血から分離した単核球を GPIIb/IIIa や GPIb など血小板膜蛋白を固相化した膜上で培養し、B 細胞から分泌された抗 GP 抗体を検出する。本法は ITP と MDS、再生不良性貧血などの血小板減少症の鑑別に有用であるが、採血後速やかにアッセイを行う必要があり標準化した臨床検査法として普及してない。本原理を用いたアッセイ法はキット化され、検査センターでの受託測定は可能になっている。

c. 骨髓検査

ITP 診断における骨髓検査の主な目的は ITP 以外の疾患の除外である。MDS や再生不良性貧血などの鑑別に骨髓検査が一定の役割を演じて来たことは論を待たないが、近年の欧米からの報告では骨髓検査は不要とするものが多い^{124~127)}。ガイドラインやコンセンサスレポートにおいても必須でないとされている^{128, 129)}。ただ、実際に行われてきたことも事実で、50% が不必要な骨髓検査であったとの報告もある¹³⁰⁾。ITP に特有な骨髓所見は存在せず、特徴とされる巨核球増加が見られるのは 25% 程度で、骨髓検査の ITP 診断における感度、特異度はそれぞれ 24%、90% と考えられる¹³¹⁾。骨髓検査が

必要と考えられる状況としては血小板減少以外の血液学的異常所見（スミア所見を含む）、脾腫、リンパ節腫大、高齢（60歳または65歳以上）、治療不応性、TPO受容体作動薬使用前、などが提唱されている¹³²⁾。「血液学的異常所見」の判断基準についてはエビデンスに乏しいものの、貧血、血球形態異常、幼若血球の出現、白血球数異常、好中球やリンパ球比率の異常、MCV高値などが基準となりうる。本診断参照ガイドにおいても、これらが見られる場合は骨髓検査を推奨する。実際の骨髓検査においては有核細胞数、巨核球数、3系統の形態異常、B細胞やT細胞のクロナリティ、染色体異常、などについて検索すべきである。現状、幼若血小板比率や血漿TPO濃度などによって骨髓検査適応を決定することは困難であるが、今後これらを含めた積極的診断マーカーの普及により、骨髓検査の頻度は減少してゆくものと考えられる。

d. その他（Ig定量、抗リン脂質抗体、甲状腺関連検査、抗核抗体、DAT）

ITPは免疫不全症（common variable immunodeficiency）で合併することがあることから、IgG、IgA、IgMの定量を行っておくことが望ましい¹²⁹⁾。抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体は25～30%のITP症例で陽性となることが報告されている^{133～135)}。血栓症リスクの評価のためにTPO受容体作動薬の使用前などには測定しておくことが望ましい。抗核抗体陽性は慢性型あるいは二次性ITPである可能性を示唆する^{136, 137)}。抗甲状腺抗体陽性および甲状腺機能異常症はITP患者において高率に合併するため、検査しておくことが望ましい¹³⁸⁾。また直接クームス試験にて自己免疫性溶血性貧血合併（Evans症候群）の可能性も考慮する。

VI. さいごに

本診断基準では適切な症例に対して幼若血小板比率および血漿TPO濃度を測定することにより、従来鑑別が難しかった一部の低形成性血小板減少症を明確に鑑別することが可能となった。しかし依然として多くの疾患を除外することが重要であることには変わりなく、本診断基準の妥当性に関し検証を続ける必要がある。

注釈：本参照ガイドは日本血液学会診療委員会（診療実務関連）による査読を受けているが、現在、保険収載されていない検査項目（幼若血小板比率および血漿TPO濃度）を含んでおり、日常診療においては難病認定を含めて今回の診断基準が直ちにITPの診断に用いられるものではない。今後、保険収載に向けた継続的な活動を

続ける予定である。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：富山佳昭；顧問（アドバイザーなど）（シスメックス株式会社、株式会社医学生物学研究社）、講演料（ノバルティス株式会社、協和キリン株式会社、キッセイ薬品株式会社）、柏木浩和；講演料（ノバルティス株式会社、キッセイ薬品株式会社）、羽藤高明（ノバルティス株式会社）、山之内純；講演料（中外製薬株式会社）

文 献

- 1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; **113**: 2386-2393.
- 2) Kelton JG, Murphy WG, Lucarelli A, et al. A prospective comparison of four techniques for measuring platelet-associated IgG. *Br J Haematol*. 1989; **71**: 97-105.
- 3) 藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病. *日内会誌*. 2009; **98**: 1619-1626.
- 4) Nishimura R, Mase S, Araki R, et al. Massive hyper-reactive hematopoietic nests in bilateral iliac bones in a patient with mild aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; **61**: 1903-1904.
- 5) Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*. 2020; **135**: 472-490.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 再生不良性貧血診療の参照ガイド(令和1年改訂版 責任者: 中尾眞二). (<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/02.pdf>). Accessed 2023 September 11.
- 7) 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*. 2006; **4**: 1936-1943.
- 8) Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2013; **98**: 24-33.
- 9) Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005; **115**: 3339-3347.
- 10) Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015; **21**: 47-54.
- 11) Li J, van der Wal DE, Zhu G, et al. Desialylation is a mechanism of Fc-independent platelet clearance and a therapeutic target in immune thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2015; **6**: 7737.
- 12) Porcelijn L, Schmidt DE, van der Schoot CE, Vidarsson G, de Haas M, Kapur R. Anti-glycoprotein Ib α autoantibodies do not impair circulating thrombopoietin levels in immune thrombocytopenia patients. *Haematologica*. 2020; **105**:

- e172-e174.
- 13) Makar RS, Zhukov OS, Sahud MA, Kuter DJ. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am J Hematol.* 2013; **88**: 1041-1044.
 - 14) Porcelijn L, Folman CC, Bossers B, et al. The diagnostic value of thrombopoietin level measurements in thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 1998; **79**: 1101-1105.
 - 15) Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. Human thrombopoietin levels are high when thrombocytopenia is due to megakaryocyte deficiency and low when due to increased platelet destruction. *Blood.* 1996; **87**: 4068-4071.
 - 16) Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, et al. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1996; **93**: 704-706.
 - 17) Kunishima S, Tahara T, Kato T, Kobayashi S, Saito H, Naoe T. Serum thrombopoietin and plasma glyocalicin concentrations as useful diagnostic markers in thrombocytopenic disorders. *Eur J Haematol.* 1996; **57**: 68-71.
 - 18) Ichikawa N, Ishida F, Shimodaira S, Tahara T, Kato T, Kitano K. Regulation of serum thrombopoietin levels by platelets and megakaryocytes in patients with aplastic anaemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 1996; **76**: 156-160.
 - 19) Mukai HY, Kojima H, Todokoro K, et al. Serum thrombopoietin (TPO) levels in patients with amegakaryocytic thrombocytopenia are much higher than those with immune thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost.* 1996; **76**: 675-678.
 - 20) Hiyoyama K, Wada H, Shimura M, et al. Increased serum levels of thrombopoietin in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, or disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997; **8**: 345-349.
 - 21) Hou M, Andersson PO, Stockelberg D, Mellqvist UH, Ridell B, Wadenvik H. Plasma thrombopoietin levels in thrombocytopenic states: implication for a regulatory role of bone marrow megakaryocytes. *Br J Haematol.* 1998; **101**: 420-424.
 - 22) Hirayama Y, Sakamaki S, Matsunaga T, et al. Concentrations of thrombopoietin in bone marrow in normal subjects and in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, and essential thrombocythemia correlate with its mRNA expression of bone marrow stromal cells. *Blood.* 1998; **92**: 46-52.
 - 23) Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost.* 1998; **79**: 1106-1110.
 - 24) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, et al. Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glyocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2001; **115**: 656-664.
 - 25) Gouin-Thibault I, Cassinat B, Chomienne C, Rain JD, Najean Y, Schlageter MH. Is the thrombopoietin assay useful for differential diagnosis of thrombocytopenia? Analysis of a cohort of 160 patients with thrombocytopenia and defined platelet life span. *Clin Chem.* 2001; **47**: 1660-1665.
 - 26) Kappers-Klunne MC, de Haan M, Struijk PC, van Vliet HH. Serum thrombopoietin levels in relation to disease status in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2001; **115**: 1004-1006.
 - 27) Gu J, Lu L, Xu R, Chen X. Plasma thrombopoietin levels in patients with aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Chin Med J (Engl).* 2002; **115**: 983-986.
 - 28) Vianello F, Vettore S, Tezza F, et al. Serum Thrombopoietin and cMpl Expression in Thrombocytopenia of Different Etiologies. *Hematol Rep.* 2014; **6**: 4996.
 - 29) Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Vasiliev SA, Mazurov AV. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glyocalicin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematol.* 2015; **133**: 295-299.
 - 30) Nishikawa Y, Nishida S, Kuroda K, Kashiwagi H, Tomiyama Y, Kuwana M. Development of an automated chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring thrombopoietin in human plasma. *Diagnostics (Basel).* 2022; **12**: 313.
 - 31) Koh KR, Yamane T, Ohta K, Hino M, Takubo T, Tatsumi N. Pathophysiological significance of simultaneous measurement of reticulated platelets, large platelets and serum thrombopoietin in non-neoplastic thrombocytopenic disorders. *Eur J Haematol.* 1999; **63**: 295-301.
 - 32) Español I, Hernández A, Muñoz-Díaz E, Ayats R, Pujol-Moix N. Usefulness of thrombopoietin in the diagnosis of peripheral thrombocytopenias. *Haematologica.* 1999; **84**: 608-613.
 - 33) Koruk M, Onuk MD, Akçay F, Savas MC. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, and its relationship with circulating thrombocyte counts. *Hepatogastroenterology.* 2002; **49**: 1645-1648.
 - 34) Shimizu M, Konishi A, Nomura S. Examination of biomarker expressions in sepsis-related DIC patients. *Int J Gen Med.* 2018; **11**: 353-361.
 - 35) Hong KH, Kim HK, Kim JE, Jung JS, Han KS, Cho HI. Prognostic value of immature platelet fraction and plasma thrombopoietin in disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009; **20**: 409-414.
 - 36) Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C, et al. Increased thrombopoiesis and platelet activation in hantavirus-infected patients. *J Infect Dis.* 2015; **212**: 1061-1069.
 - 37) Del Vecchio GC, Giordano P, Tesse R, Piacente L, Altomare M, De Mattia D. Clinical significance of serum cytokine levels and thrombopoietic markers in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Transfus.* 2012; **10**: 194-

- 199.
- 38) Kuwana M, Okazaki Y, Satoh T, Asahi A, Kajihara M, Ikeda Y. Initial laboratory findings useful for predicting the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 2005; **118**: 1026-1033.
- 39) Kemble S, Dalby A, Lowe GC, et al. Analysis of preplatelets and their barbell platelet derivatives by imaging flow cytometry. *Blood Adv.* 2022; **6**: 2932-2946.
- 40) Kienast J, Schmitz G. Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: a diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders. *Blood.* 1990; **75**: 116-121.
- 41) Richards EM, Baglin TP. Quantitation of reticulated platelets: methodology and clinical application. *Br J Haematol.* 1995; **91**: 445-451.
- 42) Sakuragi M, Hayashi S, Maruyama M, et al. Clinical significance of IPF% or RP% measurement in distinguishing primary immune thrombocytopenia from aplastic thrombocytopenic disorders. *Int J Hematol.* 2015; **101**: 369-375.
- 43) Tanaka Y, Tanaka Y, Gondo K, et al. Performance evaluation of platelet counting by novel fluorescent dye staining in the XN-series automated hematology analyzers. *J Clin Lab Anal.* 2014; **28**: 341-348.
- 44) Wada A, Takagi Y, Kono M, Morikawa T. Accuracy of a new platelet count system (PLT-F) depends on the staining property of its reagents. *PLoS One.* 2015; **10**: e0141311.
- 45) Kono M, Matsuhiroya S, Nakazawa F, Kaido M, Wada A, Tomiyama Y. Morphological and optical properties of human immature platelet-enriched population produced in immunodeficient mice. *Platelets.* 2019; **30**: 652-657.
- 46) Saxon BR, Blanchette VS, Butchart S, Lim-Yin J, Poon AO. Reticulated platelet counts in the diagnosis of acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998; **20**: 44-48.
- 47) Takubo T, Yamane T, Hino M, Ohta K, Koh KR, Tatsumi N. Clinical significance of simultaneous measurement of reticulated platelets and large platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologia (Budap).* 2000; **30**: 183-192.
- 48) Rajantie J, Javela K, Joutsen-Korhonen L, Kekomäki R. Chronic thrombocytopenia of childhood: use of non-invasive methods in clinical evaluation. *Eur J Haematol.* 2004; **72**: 268-272.
- 49) Sakakura M, Wada H, Abe Y, et al. Usefulness of measurement of reticulated platelets for diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2005; **11**: 253-261.
- 50) Diquattro M, Gagliano F, Calabrò GM, et al. Relationships between platelet counts, platelet volumes and reticulated platelets in patients with ITP: evidence for significant platelet count inaccuracies with conventional instrument methods. *Int J Lab Hematol.* 2009; **31**: 199-206.
- 51) Abe Y, Wada H, Tomatsu H, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction (IPF). *Thromb Res.* 2006; **118**: 463-469.
- 52) Jung H, Jeon HK, Kim HJ, Kim SH. Immature platelet fraction: establishment of a reference interval and diagnostic measure for thrombocytopenia. *Korean J Lab Med.* 2010; **30**: 451-459.
- 53) Barsam SJ, Psaila B, Forestier M, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011; **117**: 5723-5732.
- 54) Strauss G, Vollert C, von Stackelberg A, Weimann A, Gaedicke G, Schulze H. Immature platelet count: a simple parameter for distinguishing thrombocytopenia in pediatric acute lymphocytic leukemia from immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; **57**: 641-647.
- 55) Meintker L, Haimerl M, Ringwald J, Krause SW. Measurement of immature platelets with Abbott CD-Sapphire and Sysmex XE-5000 in haematology and oncology patients. *Clin Chem Lab Med.* 2013; **51**: 2125-2131.
- 56) Vaughan J, Wiggill T, Munster M. Immature platelet fraction levels in a variety of bone marrow pathologies in South African HIV-positive patients with thrombocytopenia. *Hematology.* 2014; **19**: 417-423.
- 57) Adly AA, Ragab IA, Ismail EA, Farahat MM. Evaluation of the immature platelet fraction in the diagnosis and prognosis of childhood immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2015; **26**: 645-650.
- 58) Naz A, Mukry SN, Shaikh MR, Bukhari AR, Shamsi TS. Importance of immature platelet fraction as predictor of immune thrombocytopenic purpura. *Pak J Med Sci.* 2016; **32**: 575-579.
- 59) Liu WJ, Bai J, Guo QL, Huang Z, Yang H, Bai YQ. Role of platelet function and platelet membrane glycoproteins in children with primary immune thrombocytopenia. *Mol Med Rep.* 2016; **14**: 2052-2060.
- 60) Rubak P, Kristensen SD, Hvas AM. Flow cytometric analysis of platelet cyclooxygenase-1 and -2 and surface glycoproteins in patients with immune thrombocytopenia and healthy individuals. *Platelets.* 2017; **28**: 387-393.
- 61) Cybulska A, Meintker L, Ringwald J, Krause SW. Measurements of immature platelets with haematology analysers are of limited value to separate immune thrombocytopenia from bone marrow failure. *Br J Haematol.* 2017; **177**: 612-619.
- 62) Ferreira FLB, Colella MP, Medina SS, et al. Evaluation of the immature platelet fraction contribute to the differential diagnosis of hereditary, immune and other acquired thrombocytopenias. *Sci Rep.* 2017; **7**: 3355.
- 63) McDonnell A, Bride KL, Lim D, Paessler M, Witmer CM, Lambert MP. Utility of the immature platelet fraction in pediatric immune thrombocytopenia: differentiating from bone marrow failure and predicting bleeding risk. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; **65**: doi:10.1002/pbc.26812. Epub 2017

- Sep 17.
- 64) Jeon K, Kim M, Lee J, et al. Immature platelet fraction: a useful marker for identifying the cause of thrombocytopenia and predicting platelet recovery. *Medicine (Baltimore)*. 2020; **99**: e19096.
 - 65) Jeon MJ, Yu ES, Kang KW, et al. Immature platelet fraction based diagnostic predictive scoring model for immune thrombocytopenia. *Korean J Intern Med*. 2020; **35**: 970-978.
 - 66) Pereira KN, de Carvalho JAM, Paniz C, Moresco RN, da Silva JEP. Diagnostic characteristics of immature platelet fraction for the assessment of immune thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2021; **202**: 125-127.
 - 67) Kickler TS, Oguni S, Borowitz MJ. A clinical evaluation of high fluorescent platelet fraction percentage in thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol*. 2006; **125**: 282-287.
 - 68) Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ. Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2004; **126**: 93-99.
 - 69) Sugimori N, Kondo Y, Shibayama M, et al. Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome: a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis. *Eur J Haematol*. 2009; **82**: 54-60.
 - 70) Psaila B, Bussel JB, Frelinger AL, et al. Differences in platelet function in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplasia compared to equally thrombocytopenic patients with immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2011; **9**: 2302-2310.
 - 71) Miyazaki K, Koike Y, Kunishima S, et al. Immature platelet fraction measurement is influenced by platelet size and is a useful parameter for discrimination of macrothrombocytopenia. *Hematology*. 2015; **20**: 587-592.
 - 72) Olcay L, Yenicesu I, Yetgin S. Soluble P-selectin, interleukin 6, and thrombopoietin levels in children with acute and chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and their relationship with mega-dose methylprednisolone therapy: a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; **24**: 742-745.
 - 73) Pegels JG, Bruynes EC, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*. 1982; **59**: 157-161.
 - 74) Fiorin F, Steffan A, Pradella P, Bizzaro N, Potenza R, De Angelis V. IgG platelet antibodies in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia bind to platelet membrane glycoprotein IIb. *Am J Clin Pathol*. 1998; **110**: 178-183.
 - 75) Scavone M, Bossi E, Podda GM, Cattaneo M. MgSO₄ anticoagulant prevents pseudothrombocytopenia by preserving the integrity of the platelet GPIIb-IIIa complex. *Br J Haematol*. 2021; **192**: e144-e148.
 - 76) 倉田義之, 林 悟, 城崎潔, 小西一郎, 柏木浩和, 富山佳昭. 血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した4例. 臨血. 2006; **47**: 781-786.
 - 77) Hato T, Shimada N, Kurata Y, et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv*. 2020; **4**: 1648-1655.
 - 78) Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019; **71**: 1400-1412.
 - 79) Balduini CL. Treatment of inherited thrombocytopenias. *Haematologica*. 2022; **107**: 1278-1292.
 - 80) Noris P, Biino G, Pecci A, et al. Platelet diameters in inherited thrombocytopenias: analysis of 376 patients with all known disorders. *Blood*. 2014; **124**: e4-e10.
 - 81) George JN. Drug-induced thrombocytopenia. Platelets on the Web. (<https://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html>). Accessed 2023 August 4.
 - 82) Vayne C, Guéry EA, Rollin J, Baglo T, Petermann R, Gruel Y. Pathophysiology and diagnosis of drug-induced immune thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2020; **9**: 2212.
 - 83) Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, et al. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost*. 2020; **18**: 2929-2941.
 - 84) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, ほか. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド. 臨血. 2014; **55**: 934-947.
 - 85) Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; **108**: 2509-2519.
 - 86) de Planque MM, Bacigalupo A, Würsch A, et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antithymocyte globulin. Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 1989; **73**: 121-126.
 - 87) Gupta V, Brooker C, Tooze JA, et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. *Br J Haematol*. 2006; **134**: 95-99.
 - 88) Afable MG 2nd, Tiu RV, Maciejewski JP. Clonal evolution in aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; **2011**: 90-95.
 - 89) Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ, et al. Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia. *Blood*. 2017; **130**: 1953-1957.
 - 90) Hosokawa K, Sugimori N, Katagiri T, et al. Increased glycosylphosphatidylinositol-anchored protein-deficient granulocytes define a benign subset of bone marrow failures in patients with trisomy 8. *Eur J Haematol*. 2015; **95**: 230-238.
 - 91) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood*. 2002; **99**: 3129-3135.
 - 92) Ishiyama K, Karasawa M, Miyawaki S, et al. Aplastic anaemia.

- mia with 13q-: a benign subset of bone marrow failure responsive to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 2002; **117**: 747-750.
- 93) Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica.* 2012; **97**: 1845-1849.
- 94) Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, Hows JM, Gordon-Smith EC, Marsh JC. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anaemia: response to immunosuppressive therapy. *Br J Haematol.* 1999; **104**: 271-274.
- 95) Negendank W, Weissman D, Bey TM, et al. Evidence for clonal disease by magnetic resonance imaging in patients with hypoplastic marrow disorders. *Blood.* 1991; **78**: 2872-2879.
- 96) Young NS, Maciejewski JP. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little PIG-A goes "Why? Why? Why?". *J Clin Invest.* 2000; **106**: 637-641.
- 97) Bonadies N, Rovó A, Porret N, Bacher U. When should we think of myelodysplasia or bone marrow failure in a thrombocytopenic patient? A practical approach to diagnosis. *J Clin Med.* 2021; **10**: 1026.
- 98) Kuroda J, Kimura S, Kobayashi Y, Wada K, Uoshima N, Yoshikawa T. Unusual myelodysplastic syndrome with the initial presentation mimicking idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2002; **108**: 139-143.
- 99) Menke DM, Colon-Otero G, Cockerill KJ, Jenkins RB, Noel P, Pierre RV. Refractory thrombocytopenia. A myelodysplastic syndrome that may mimic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Clin Pathol.* 1992; **98**: 502-510.
- 100) Sashida G, Takaku TI, Shoji N, et al. Clinico-hematologic features of myelodysplastic syndrome presenting as isolated thrombocytopenia: an entity with a relatively favorable prognosis. *Leuk Lymphoma.* 2003; **44**: 653-658.
- 101) Waisbren J, Dinner S, Altman J, et al. Disease characteristics and prognosis of myelodysplastic syndrome presenting with isolated thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2017; **105**: 44-51.
- 102) Gupta R, Soupir CP, Johari V, Hassserjian RP. Myelodysplastic syndrome with isolated deletion of chromosome 20q: an indolent disease with minimal morphological dysplasia and frequent thrombocytopenic presentation. *Br J Haematol.* 2007; **139**: 265-268.
- 103) Saito C, Ishiyama K, Yamazaki H, Zaimoku Y, Nakao S. Hypomegakaryocytic thrombocytopenia (HMT): an immune-mediated bone marrow failure characterized by an increased number of PNH-phenotype cells and high plasma thrombopoietin levels. *Br J Haematol.* 2016; **175**: 246-251.
- 104) Nakao S, Ishiyama K. Hypomegakaryocytic thrombocytopenia and increased number of PNH-phenotype cells — an emerging subgroup of myelodysplastic syndrome showing frequent response to immunosuppression — RESPONSE to rafferty & leach. *Br J Haematol.* 2018; **182**: 154-155.
- 105) Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *J Gen Fam Med.* 2017; **18**: 200-204.
- 106) DIC 診断基準作成委員会. 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版. 日血栓止血会誌. 2017; **28**: 369-392.
- 107) 難治性疾患等政策研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」TTP グループ. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 診療ガイド 2017. 臨血. 2017; **58**: 271-281.
- 108) 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) 診療ガイド 2015. 2015. (https://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/ahus_2016-2012.pdf). Accessed 2023 August 4.
- 109) 厚生労働省自己免疫疾患に関する調査研究班. 原発性抗リン脂質抗体症候群の診断基準. (https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/048-201704-kijyun.pdf). Accessed 2023 August 4.
- 110) Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2006; **45**: 851-854.
- 111) Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, et al. A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2003; **37**: 1267-1276.
- 112) Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, et al. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; **22**: 112-118.
- 113) Kelton JG, Powers PJ, Carter CJ. A prospective study of the usefulness of the measurement of platelet-associated IgG for the diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1982; **60**: 1050-1053.
- 114) Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; **2018**: 561-567.
- 115) Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müller-Eckhardt C. Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood.* 1987; **70**: 1722-1726.
- 116) Ishida F, Saji H, Maruya E, Furihata K. Human platelet-specific antigen, Siba, is associated with the molecular weight polymorphism of glycoprotein Ib alpha. *Blood.* 1991; **78**: 1722-1729.
- 117) Tomiyama Y, Kosugi S. Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 100-105.
- 118) McMillan R, Wang L, Tani P. Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost.* 2003; **1**: 485-491.
- 119) Brighton TA, Evans S, Castaldi PA, Chesterman CN, Chong BH. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in idiopathic thrombocyto-

- penic purpura and other immune thrombocytopenias. *Blood*. 1996; **88**: 194-201.
- 120) Porcelijn L, Schmidt DE, Oldert G, et al. Evolution and utility of antiplatelet autoantibody testing in patients with immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*. 2020; **34**: 258-269.
 - 121) Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2020; **4**: 9-18.
 - 122) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki J, Ikeda Y. Detection of circulating B cells secreting platelet-specific autoantibody is useful in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med*. 2003; **114**: 322-325.
 - 123) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Detection of circulating B cells producing anti-GPIb autoantibodies in patients with immune thrombocytopenia. *PLoS One*. 2014; **9**: e86943.
 - 124) Jubelirer SJ, Harpold R. The role of the bone marrow examination in the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura: case series and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002; **8**: 73-76.
 - 125) Ahmad Z, Durrani NU, Hazir T. Bone marrow examination in ITP in children: is it mandatory ? *J Coll Physicians Surg Pak*. 2007; **17**: 347-349.
 - 126) Sachs UJ. Diagnosing immune thrombocytopenia. *Hemostaseologie*. 2019; **39**: 250-258.
 - 127) Westerman DA, Grigg AP. The diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults: does bone marrow biopsy have a place? *Med J Aust*. 1999; **170**: 216-217.
 - 128) Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; **3**: 3829-3866.
 - 129) Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019; **3**: 3780-3817.
 - 130) Lozano ML, Revilla N, Gonzalez-Lopez TJ, et al. Real-life management of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients and adherence to practice guidelines. *Ann Hematol*. 2016; **95**: 1089-1098.
 - 131) Mahabir VK, Ross C, Popovic S, et al. A blinded study of bone marrow examinations in patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013; **90**: 121-126.
 - 132) Cooper N. State of the art — how I manage immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2017; **177**: 39-54.
 - 133) Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol*. 2013; **161**: 706-714.
 - 134) Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, et al. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2008; **142**: 638-643.
 - 135) Ruggeri M, Tosetto A, Palandri F, et al. Thrombotic risk in patients with primary immune thrombocytopenia is only mildly increased and explained by personal and treatment-related risk factors. *J Thromb Haemost*. 2014; **12**: 1266-1273.
 - 136) Altintas A, Ozel A, Okur N, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antinuclear antibody test in children and adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis*. 2007; **24**: 163-168.
 - 137) Moulis G, Germain J, Comont T, et al. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *Am J Hematol*. 2017; **92**: 493-500.
 - 138) Cheung E, Liebman HA. Thyroid disease in patients with immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009; **23**: 1251-1260.