

氏名(本籍)	はせがわ ゆう いち 長谷川 雄 一 (茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第1,042号
学位授与年月日	平成7年1月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) における抗血小板抗体の特異性
主査	筑波大学教授 医学博士 小山 哲 夫
副査	筑波大学教授 薬学博士 下 條 信 弘
副査	筑波大学教授 医学博士 中 内 啓 光
副査	筑波大学教授 医学博士 中 山 凱 夫
副査	筑波大学教授 医学博士 渡 邊 照 男

論 文 の 要 旨

〈目 的〉

特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) は、血小板に対する抗体が形成され、これにより血小板の減少が生じ、出血傾向を中心とした病像を呈する疾患である。抗血小板抗体の対応抗原が徐々に判明しつつあるが、これらの抗血小板抗体の巨核球に対する作用を検討した報告はこれまでほとんど見られていない。本研究は ITP において、抗血小板抗体の対応する抗原と臨床像の関係ならびにこれらの抗体の巨核球に対する作用について検討を行った。

〈方 法〉

対象患者は慢性 ITP の38例 (男14, 女24) である。抗血小板抗体の対応抗原は血小板糖蛋白 1b, IIb/IIIa に対するモノクローナル抗体を用いた modified antigen capture ELISA 法 (サンドイッチ ELISA の一法) を用いて判別した。病態の指標として、初診時の血小板数、血小板に付着した IgG 量 (platelet associated IgG : PAIgG) の測定、巨核球の数、胞体面積、血小板寿命、血小板破壊場所、治療成績について検討した。巨核球数は、骨髓 clot 標本を巨核球の表面マーカーである von Willebrand factor に対する抗体で免疫染色し、この数をカウントする一方、同一 slice 標本をライト・ギムザ染色を施し、細胞髄面積を計算し、密度を計算した。また巨核球胞体面積についてもライト・ギムザ染色標本から画像解析コンピュータを用い算定した。PAIgG の測定は Tsubakio らの方法で測定した。血小板寿命及び血小板破壊部位は¹¹¹In-tropolone 法を用い測定した。ITP の治療は厚生省特発性造血障害調査研究班の治療指針に基づいて行った。

〈結果および考案〉

抗血小板抗体の対応抗原型より ITP 患者を A 群 (Ib 及び IIb/IIIa とともに陰性のもの), B 群 (Ib 陽性, IIb/IIIa 陰性のもの), C 群 (Ib 陰性, IIb/IIIa 陽性のもの), D 群 (Ib, IIb/IIIa 共陽性のもの) に分類した。A 群は 28 名 (73.7%), B 群は 5 名 (13.2%), C 群は 2 名 (5.2%), D 群は 3 名 (7.9%) であった。

初診時の血小板数を抗原の型別にみると, A 群 $2.3 \pm 1.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$, B, C, D 群は各々 $1.0 \pm 0.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$, $1.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$, $2.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。

PAIgG は A 群 $273.0 \pm 184.4 \text{ ng} / 10^7 \text{ platelets}$, B 群 $618.8 \pm 675.2 \text{ ng} / 10^7 \text{ platelets}$, C 群 $298.0 / 10^7 \text{ platelets}$, D 群 $431.0 / 10^7 \text{ platelets}$ であった。血小板数, PAIgG での A 群と B, C, D 群の間には有意差を見出せなかった。

巨核球数は A 群が $17.0 \pm 21.7 \text{ Mgk.} / \text{mm}^2$, B 群は $12.8 \pm 8.9 \text{ Mgk.} / \text{mm}^2$, C 群は $75.2 \text{ Mgk.} / \text{mm}^2$, D 群は $21.9 \text{ Mgk.} / \text{mm}^2$ であった。A 群に対して, C 群では巨核球数が多い傾向が認められた。

巨核球胞体面積については A 群は $1311 \pm 235.6 \mu\text{m}^2$ であった。B, C, D 群はそれぞれ $1001 \pm 26.3 \mu\text{m}^2$, $1621 \mu\text{m}^2$, $980 \mu\text{m}^2$ であり, A 群に比して B 群の巨核球胞体面積は有意に小さかった。

血小板寿命の検討では, A 群の血小板寿命は 2.3 ± 1.2 日, B, C, D 群は順に 2.0 ± 1.0 日, 3.4 日, 1.1 日であり, この 4 群の間に有意差は認められなかった。また血小板の破壊場所はどのグループも脾型が多く, 特定の傾向を見出せなかった。

治療成績においても, 各群に特定の傾向は認められなかった。

以上の結果より, 抗血小板抗体の対応抗原から, ITP を 4 群に分け検討したところ, 巨核球の胞体面積について抗 Ib 抗体陽性群では抗 Ib, 抗 IIb/IIIa のどの抗体も持たない群より巨核球の面積が小さいことが判明した。このことは抗 Ib 抗体が巨核球の成熟を抑制する可能性を示唆しているものと考えられた。

審 査 の 要 旨

ITP に認められる抗血小板抗体の対応抗原が徐々に判明しつつあるが, これらの抗血小板抗体の巨核球に対する作用を検討した報告は認められない。本研究では, 抗血小板抗体の対応抗原より, ITP を 4 群に分け, 病態, 治療への反応性および巨核球像などについて検討したところ, 抗 Ib 抗体陽性群は抗 Ib, 抗 IIb/IIIa のどの抗体も持たない群より巨核球の胞体面積が有意に小さいことが判明した。このことは抗 Ib 抗体が巨核球の成熟を抑制する可能性を示唆しており, ITP の病態を解析する上で, この点が高く評価される。今後さらに症例を増やしての検討ならびに培養系を用いての検討が期待される。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。