

抗血小板抗体の検出とその臨床的意義

富山 佳昭

輸血医学において重要な血小板抗体として、1) Human Platelet Antigen (HPA) 抗体、2) イソ抗体、3) HLA 抗体、が挙げられる。これらの抗体は、妊娠や輸血により誘導される抗体である。HPA 抗体は、血小板膜糖蛋白 (GP) の多型により、イソ抗体は、血小板膜 GP の欠損 (例えば CD36 欠損) により誘導される抗体である。これらの抗体は、血小板輸血不応状態や新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) を引き起こす。

血小板輸血不応状態の原因としては、発熱、出血、感染などの非免疫性原因に起因する場合と、HLA 抗体など免疫性原因に起因する場合がある。TRAP 試験での解析では、両者を輸血後 1 時間後の CCI 値で鑑別することは困難であるとの成績である。NAIT の主要な HPA 抗体は、欧米では HPA-1a 抗体であるが、本邦では HPA-4b 抗体が最も多く、人種によって NAIT の原因となる HPA 抗体は異なっている。上記の抗体に加え、特発性血小板減少性紫斑病で検出される血小板自己抗体も留意する必要がある。

本稿では、これら血小板抗体の検出法および抗体の臨床的意義につき概説する。

キーワード：HPA 抗体、イソ抗体、HLA 抗体、NAIT、血小板輸血不応状態

1. はじめに

血小板膜表面の糖蛋白 (Glycoprotein, 以下 GP) をラジオアイソトープで標識し、二次元電気泳動にて解析した結果を図 1 に示しているが、血小板表面には種々の糖蛋白が発現していることが理解できる。その多くは細胞接着分子として血小板機能に重要であり、特にインテグリンファミリーに属する GPIIb-IIIa (α IIb β 3 と呼ばれる) は、血小板機能に重要な役割を担っている¹⁾。GPIIb-IIIa が先天的に欠損している疾患は、先天性血小板機能異常症の一つである血小板無力症として知られている。さらに、GPIIb-IIIa は多くの血小板抗体の標的分子であり、Human platelet antigen (HPA) 抗体や自己免疫性血小板減少症 (ITP) における自己抗体の標的分子としても重要である。本稿では、血小板膜 GP に対する抗体を中心に、その種類と臨床的意義につき概説する。

2. 血小板抗体の種類

血小板抗体は大きく以下の 3 種類に分類される。

I. 同種抗体 (alloantibody, アロ抗体)

- 1) HPA 抗体
- 2) HLA 抗体

II. イソ抗体 (isoantibody, 蛋白欠損により誘導され

る抗体)

- 1) CD36 抗体 (Nak²抗体)
- 2) 血小板無力症に対する GPIIb-IIIa 抗体、
ベルナルル・スーリエ症候群に対する GPIb-IX
抗体

など

III. 血小板自己抗体

特発性血小板減少性紫斑病において検出

以下にそれぞれの抗体の概要を概説する。

2-1. 同種抗体

同種抗体である HPA 抗体は、免疫原性を持つ血小板膜糖蛋白の 1 アミノ酸の違い (多型) により輸血や妊娠にて産生される抗体である²⁾。図 2 に主な HPA 抗原の局在部位を記載しているが、免疫原性を有する主要な血小板抗原は、GPIIb, GPIIIa, GPIa, GPIb α , GPIb β , CD109 の 6 種類である。これらの蛋白は、例えば GPIIb と GPIIIa は複合体を形成しているため、複合体を一つの蛋白として考えると HPA として重要な蛋白は GPIIb-IIIa, GPIa-IIa, GPIb-IX, および CD109 の 4 種類に集約できる。2018 年現在、図 2 に示す 27 抗原に加え、HPA-28bw (GPIIb 上) と HPA-29bw (GPIIIa 上) が追加され計 29 抗原系 (34 種類の抗原) が同定されている^{3,4)}。表 1 に対立遺伝子が同定されている 6 種類の HPA 抗原

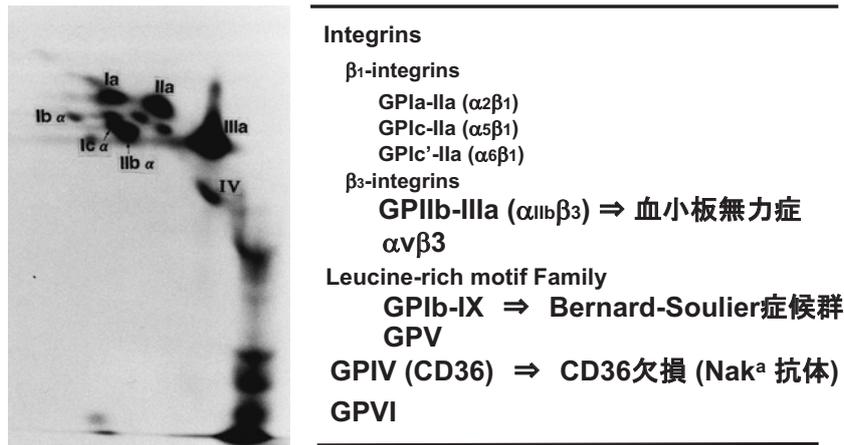


図1 二次元 SDS-PAGE 電気泳動法による主要な血小板膜糖蛋白 (Glycoprotein : GP) とその欠損症

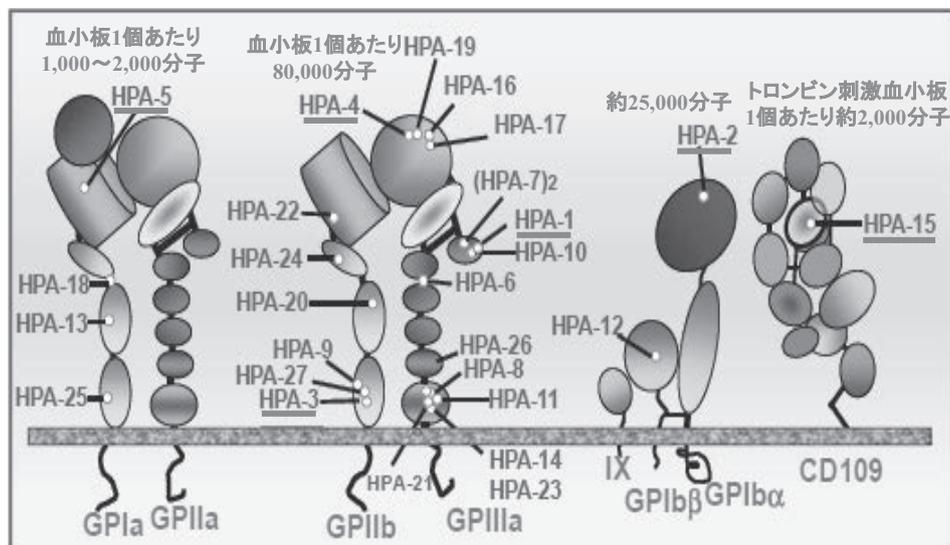


図2 血小板膜 GP の血小板1個あたりの発現分子数と HPA の局在部位 (文献2より改変し引用)

系を示す。高頻度抗原は a, 低頻度抗原は b と表記されている。これらの抗原以外は低頻度抗原あるいは稀な抗原のみが同定されているのみであり、いまだ対立する抗原は同定されていないため, bw との表記がされている (w は workshop の略)。逆に言うと、临床上経験する可能性の高い HPA 抗体は、表1に示す6種類の抗原系に対する抗体である。

一方、HLA 抗体も同種抗体であり、血小板表面には HLA class II は発現していないが HLA class I 抗原が発現している。

2-2. イソ抗体の種類

Nak^a抗体 (CD36 抗体) は本邦において池田らにより血小板輸血不応患者より同定された抗体であり、当初同種抗体と考えられていた⁵⁾。筆者らは池田らとの共同研究にて、Nak^a抗体は CD36 (血小板膜 GPIV と同じ) を認識していることを明らかにした⁶⁾。その後の解析に

て CD36 抗体 (Nak^a抗体) は CD36 欠損者に対する輸血により生じたイソ抗体であり、CD36 の蛋白多型に起因した同種抗体とは異なることを明らかにすると共に、CD36 欠損の遺伝子異常を明らかにした^{7,8)}。本邦では健常者の 3~11% で血小板 CD36 が欠損しているが、欧米では血小板 CD36 欠損は 0.3% 未満と極めて稀である⁷⁾。血小板 CD36 欠損は、単球やその他のすべての細胞で CD36 が欠損している I 型欠損と、血小板にのみ欠損している II 型欠損に分類される。I 型欠損は本邦では健常者の 0.56~1% に認められ、I 型欠損者において輸血や妊娠にて CD36 抗体 (Nak^a抗体) が産生され、血小板輸血不応状態や新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) を引き起こす⁸⁾。なお、CD36 欠損に伴う血小板機能障害は特に認めていない。図3に CD36 欠損 (I 型欠損) の遺伝子異常の概要を示す^{7,8)}。

血小板無力症は GPIIb-IIIa の先天的欠損症、ベルナー

表1 血小板抗原系 (HPA system) と人種による抗原頻度の差異

HPA	抗原	別名	局在	アミノ酸置換	抗原頻度 (%)	
					日本人	欧米人
1	a	Pl ^{A1} , Zw ^a	GPIIIa	Leu33	>99.9	97.9
	b	Pl ^{A2} , Zw ^b		Pro33	0.4	26.5
2	a	Ko ^b	GPIb	Thr145	98.2	99.3
	b	Ko ^a , Sib ^a		Met145	25.4	14.6
3	a	Bak ^a , Lek ^a	GPIIb	Ile843	78.9	87.7
	b	Bak ^b		Ser843	70.7	64.1
4	a	Yuk ^b , Pen ^a	GPIIIa	Arg143	99.9	>99.9
	b	Yuk ^a , Pen ^b		Gln143	1.7	<0.2
5	a	Br ^a	GPIa	Glu505	99.9	99.2
	b	Br ^b		Lys505	8.6	20.6
15	a	Gov ^b	CD109	Ser703	76.5	81.0
	b	Gov ^a		Tyr703	75.6	60.0

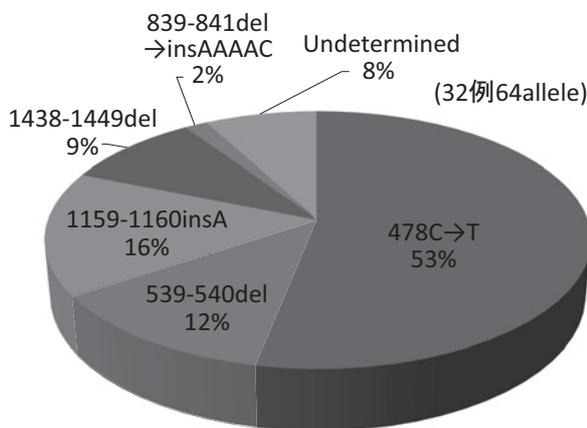


図3 CD36 I型欠損者における主要な遺伝子異常 (32例, 64 アレルの解析)

ル・スーリエ (Bernard-Soulier) 症候群は GPIIb-IX の先天性欠損症であり, どちらも先天性の出血性疾患である. これらの患者への血小板輸血にてイソ抗体としての GPIIb-IIIa 抗体や GPIb-IX 抗体が産生されることが報告されており, 血小板輸血不応の原因となる⁹⁾.

2-3. 血小板自己抗体

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は, 血小板自己抗体により自己血小板が早期に脾臓を中心として網内系により破壊される自己免疫疾患である. ITP においては, 約 40~60% の症例で GPIIb-IIIa あるいは GPIb-IX に対する抗体が検出される.

血小板自己抗体の検出に関しては, 血清 (血漿) 中の抗体よりも自己血小板に結合している抗体の方がより検出率が高いこと, さらに臨床的意義も高いことより, ITP では血小板を分離し血小板に結合している抗体を解析する必要がある¹⁰⁾. 血小板自己抗体の検出感度が 40~60% に留まる理由としては, 現行の検査法の測定感度が低い, 血小板の洗浄過程で自己抗体の結合が外れてしまう, などの可能性が考えられている. ITP

の自己抗体は微量であり, その結合力はアロ抗体である HPA 抗体に比べ弱いため, その検出法は次項で記載している MPHA 法での検出は困難であり, 一般的には抗原特異的な抗体の検出法である MAIPA 法や MACE 法で検査を行う¹⁰⁾.

3. 血小板抗体の検出法

血小板抗体の検出には種々の方法があるが, 下記に示すように血小板を用いた検出法と抗原特異的な検出法に分けて考えることができる.

I. 血小板を用いた検出法

- a) MPHA (mixed passive haemagglutination) 法
- b) PSIFT (platelet suspension immuno-fluorescence test) 法

II. 抗原特異的な抗体の検出法

- a) MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens)
- b) MACE (modified antigen capture ELISA)
- c) Luminex (ICFA : immunocomplex capture fluorescence analysis) 法

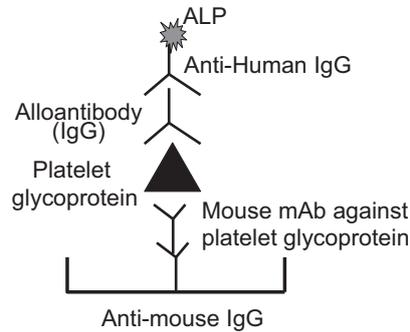
以下にそれぞれの検査法の長所, 短所を概説する.

3-1. MPHA

混合受身凝集法 (MPHA) 法は, 本邦において柴田らが開発した方法で, 本邦で最も普及している血小板抗体検査法である. 血小板固相化 U 底マイクロプレートを用いた検査法であり, 検査検体 (血清) を感作した後, 固相血小板に結合した抗体を抗ヒト IgG ラベル固定ヒツジ血球を指示血球として用いて検出する方法である¹¹⁾. MPHA では HPA-5 や HPA-15 抗体を検出するのは困難である. その理由としては, HPA-1, 3, 4 抗原が血小板 1 個あたり約 80,000 分子発現しているのに対し, HPA-5 抗原や HPA-15 抗原は 2,000 分子程度とその発現が少ないためと考えられる (図 2).

長所: 簡便であり, 特殊な装置を必要としない. HPA-

Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA assay)



Modified Antigen Captured ELISA (MACE assay)

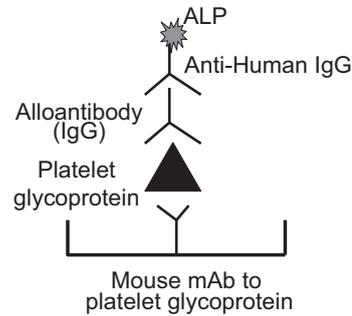


図4 抗原特異的な血小板抗体の検出法 (MAIPA および MACE) の原理
MAIPA 法も MACE 法も基本的な原理は同じである。被検血清を血小板に反応させた後、血小板を可溶化し GP と抗体を ELISA プレートに固相化して解析する。

3 抗体の検出に優れている。

短所：複数の抗体を有する場合の同定は困難。

HPA-5 抗体の検出感度が低く、HPA-15 抗体を検出できない。

HLA 抗体を検出する。

3-2. PSIFT 法

血小板を用いた別の検査法として PSIFT 法がある。血小板を検査検体で感作後、FITC などの蛍光色素標識二次抗体で反応させ検出する方法で、欧米を中心に汎用されている。欠点としてフローサイトメーターなどの特殊な機器が必要であること、検査の特異性が低いことが挙げられる。

3-3. MAIPA 法および MACE 法

上記の血小板を用いた検出法の感度および特異性を改善する目的で、血小板抗体の標的となる抗原をマウスモノクローナル抗体で ELISA プレートに捕捉し、検査検体との反応性を検出する方法である。MAIPA 法¹²⁾ および MACE 法¹³⁾¹⁴⁾ の概要を図4に示しているが、MACE 法ではマウスモノクローナル抗体を直接 ELISA プレートに固相化するのに対して、MAIPA 法では抗マウス IgG 抗体を介して固相化していることが異なるが、原理的には両者は同じ検査法と言える。両法ともに intact な血小板に被検血清を反応させてから可溶化したのち、ELISA プレートに固相化する方法である。なお、稀な HPA 型血小板の確保は、容易ではないため、血小板ではなく HPA 発現細胞を用いた検査法も開発されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

長所：検査の特異性が高い。HPA-5 抗体および HPA-15 抗体を検出できる。

短所：検査が煩雑で時間がかかる。

モノクローナル抗体を使用するためコストが

高い。

4. MPHA 法と MAIPA 法を用いた HPA 抗体検出の具体例

筆者らは3種類の HPA 抗体 (HPA-4b, HPA5a および HPA-15b) を有する NAIT を報告しているが、MPHA 法と MAIPA 法の成績を提示する (図5)¹⁶⁾。本例では HLA 抗体は陰性であったため、HLA 抗体の干渉は考慮しなくて良かったが、MPHA 法では複数の抗体の存在が示唆され、敢えて判定すると図5Aに示すように HPA-5b に加え HPA-4b と HPA-6b の存在が示唆された。ちなみに HPA-6b は低頻度抗原であり HPA-6bw のみが同定されている抗原である。

一方、HPA 発現 K562 細胞を用いた MAIPA 法では図5Bに示すように HPA-4b 抗体、HPA5a 抗体および HPA-15b 抗体が検出され、HPA-6b 抗体は陰性であった。この成績は HPA のジェノタイプ解析にて母親と患児は HPA-4b, -5a, -15b 不適合であり、HPA-6 は母親と父親で一致している成績と合致した¹⁶⁾。

このように抗体スクリーニングには MPHA 法が適しているが、さらなる解析には MAIPA 法などの抗原特異的な抗体の検出法や HPA のジェノタイプ解析が必要であると考えられる。

5. 血小板抗体としての HLA 抗体の検出

HLA Class I 抗原は血小板1個あたり少なくとも20,000 分子以上発現している²⁾。HLA 抗体の検査法としては以下の2種類がある。

I. Lymphocyte cytotoxicity test (LCT) 法

II. Luminex 法

Luminex 法は各種 HLA 抗原を結合した Luminex

A

	HPA-1		HPA-2		HPA-3		HPA-4		HPA-5		HPA-6		Nak ^a	判定結果
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b		
A	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
B	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+
C	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	++
D	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	++
E	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-
F	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+
G	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	++
H	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	++

B

S/N ratio

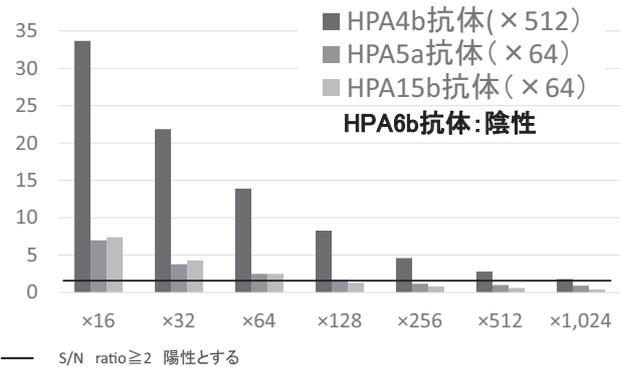


図5 3種類の HPA 抗体 (HPA-4b, HPA5a および HPA-15b) を有する NAIT の解析結果 (文献 16 より引用)

- A. MPHA での解析結果 (anti-PLT・MPHA・パネル使用, ベックマンコールター社)
HPA-5b に加え HPA-4b と HPA-6b の存在が示唆された。
- B. MAIPA による解析結果 (HPA 発現 K562 細胞を用いた解析)
HPA-4b 抗体, HPA5a 抗体および HPA-15b 抗体を同定. HPA-6b 抗体は陰性であった。

表2 NAIT の原因抗体 : 欧米と本邦の比較

欧米	本邦
1. HPA-1a 抗体 (75 ~ 90%)	1. HPA-4b 抗体 (53%)
2. HPA-5b 抗体 (8 ~ 15%)	2. HPA-3a 抗体 (13%)
3. HPA-1b 抗体 (1 ~ 4%)	3. HPA-5b 抗体 (13%)
4. HPA-3a 抗体 (1 ~ 2%)	4. CD36 抗体 (4%)
5. HPA-5a 抗体 (1%)	5. HPA-4a 抗体 (3%)
	6. HPA-15b 抗体 (2%)

ビーズを用いて HLA 抗体を検出する方法であるが, 高感度であり低力価抗体や non-HLA 抗体も検出する。詳細は他の総説を参照されたい¹⁷⁾。

6. 血小板抗体検出の臨床的意義

上記の血小板抗体の多くは, NAIT や血小板輸血不応状態に関与することが知られている。これらの病態に関与する血小板抗体に関して概説する。

6-1. NAIT

NAIT は, 母児間の HPA 不適合により母親が児の血小板に対して IgG 抗体を産生し, 胎盤経由で移行した抗体が児の血小板を破壊することに起因する。Rh 式血液型不適合に起因する新生児溶血性疾患とは異なり, 第一子から発症しうる。先に述べた CD36 抗体 (Nak^a 抗体) も NAIT を引き起こす²⁾。表 1 に示すように, HPA 抗原の頻度は欧米人と日本人で大きく異なっており, 例えば HPA-1b は日本人ではほとんど認められないのに対して, 欧米人では HPA-4b は極めて稀である。この HPA 抗原の発現頻度の違いによって, 欧米と日本での NAIT を惹起する抗体は表 2 に示すように大きく異なっている。欧米では HPA-1a 抗体がその大部分を占め

ており, 頭蓋内出血などを発症する重篤な NAIT 例も多く, 続いて HPA-5b 抗体, HPA-1b 抗体の順である²⁾¹⁸⁾。一方本邦では, 欧米ではほとんど検出されない HPA-4b 抗体の頻度が高く, 次いで HPA-3a 抗体, HPA-5b 抗体, CD36 抗体の順である¹⁹⁾。

大戸らは, 本邦における NAIT に関して約 25,000 人の初回あるいは 2 回目妊娠例を対象とした前向き試験を行い, その内 1% 弱が HPA 抗体陽性 (223/24,630) であり, その検出抗体としては HPA-5b 抗体が最も多く (168 検体), 次いで HPA-4b 抗体 (49 検体) が検出されたことを報告している²⁰⁾。興味深い点として, 本論文では NAIT を血小板数 < 15 万/μl と定義しているが, 母児間不適合症例において NAIT を発症したのは 17 例 (0.07%) であり, HPA-5b 抗体陽性例の 17% (8/48 例) において NAIT 発症したのに対し, HPA-4b 抗体陽性例では 64% (9/14 例) で NAIT 発症したとの成績であった。この成績は, HPA 抗体が陽性であっても必ずしも NAIT を発症しないこと, 検出抗体は HPA-5b が多いが, NAIT 発症例では HPA-4b の頻度が一番多く, 前述の血小板・顆粒球型ワークショップのデータと一致していた。

一方, HPA 抗体検査の専門施設での解析においても, NAIT 疑いの検体で HPA 抗体が同定されるのはその内の 20%~35% の症例に留まると報告されている¹⁸⁾。NAIT 以外で新生児の血小板減少している場合や検出が困難な低親和性の抗体が関与している可能性が示唆されている²⁾。

HLA 抗体に関しては, この抗体が単独で NAIT の原因となるかはいまだ論争中であり, はっきりとした結論は出ていないのが現状である²⁾。その理由として, 多

表3 血小板輸血不応状態の要因

非免疫的要因	活動性出血 発熱 感染 脾腫（触診にてわかる） 男性、体重（重いほど不応） アンフォテリシンBの静注 ヘパリンの投与
免疫的要因	2回以上妊娠女性（HLA抗体）

経産婦の約30%がHLA抗体を有するが、その場合でも血小板数が正常の新生児を出産していること、HLA抗原は胎盤に発現しているためHLA抗体が胎盤において吸着されると考えられること、が挙げられている。また、HLA抗原は胎児において白血球を中心に発現しているが、母親のHLA抗体で新生児の血小板のみが減少するののかについても疑問の残るところである。

母親が極めて高力価のHLA抗体を有している場合や血小板に高発現しているHLA抗原に対する抗体などの場合には、その抗体のみでNAITを発症しうるのであるのか、あるいはNAITは発症しないものの血小板減少の悪化に寄与するののかについても、いまだ不明である²⁾。

6-2. 血小板輸血不応状態

a) 輸血1時間後のCCIでは非免疫性か免疫性が区別できない

血小板輸血不応状態とは、血小板輸血を行っても予想どおりの血小板数の増加を認められない状態であるが、正確には1時間後および24時間後の補正血小板増加数（Corrected Count Increment：CCI）にて評価される。Slichterらは、TRAP試験(The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets)にて5,000例以上の臨床データを用いてこの病態に関する因子を解析し、表3に示す因子が血小板輸血不応状態に関与することを示した²¹⁾。この成績を要約すると、血小板輸血不応状態には、非免疫的な要因と免疫的な要因（このほとんどがHLA抗体）が関与することが示された。

本邦においては、1時間後のCCI値と24時間後のCCI値にて非免疫性機序と免疫性機序が鑑別することができると、スタンダード輸血検査テキストを始め多くのテキストに記載されている。一方、前述のTRAP試験の成績では1時間後のCCIは非免疫性でも免疫性でも低下しており、両者を区別することはできないことが示されており、また国際的にも1時間後のCCI値で両者を区別できるとの考えは支持されていないため、この記載は是正すべきと考える²¹⁾²²⁾。

HLA抗体検査においてLCT法の成績は、血小板輸血不応状態と相関することが示されている。一方、Luminex法は極めて高感度であるため、低力価抗体やnon-HLA抗体など臨床的意義の少ない抗体も検出する。

TRAP試験のさらなる解析にて、低力価のHLA抗体をELISA法にて検出しその臨床的意義を検討した成績では、低力価のHLA抗体は血小板輸血不応とは関連しないとの成績が報告されている²³⁾。そのため、Luminex法の臨床的意義やその閾値をどこに設定するかなどは今後の検討課題と言える¹⁷⁾。

おわりに

本稿では血小板抗体の検出法および抗体の臨床的意義に関して概説した。新生児の血小板減少や血小板輸血不応患者に遭遇した場合など、本稿が日常診療の一助になれば幸いである。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

謝辞：本論文の一部は厚生労働科学研究費助成金(H29-難治等(難)一般-012)および日本学術振興会科学研究費助成金(18KO8326)の助成を受けた。

文 献

- 1) 富山佳昭：血小板/顆粒球 抗原・抗体検査標準マニュアル、高橋孝喜、十字猛夫、柴田洋一、他監修。血小板の分子生物学、医歯薬出版、東京、2009、52—58。
- 2) Peterson JA, McFarland JG, Curtis BR, et al: Neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis and management. *Br J Haematol*, 161: 3—14, 2013.
- 3) Curtis BR, McFarland JG: Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*, 106: 93—102, 2014.
- 4) Immuno Polymorphism Database. <https://www.ebi.ac.uk/ipd/hpa/table1.html>
- 5) Ikeda H, Mitani T, Ohnuma M, et al: A new platelet-specific antigen, Nak^a, involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. *Vox Sang*, 57: 213—217, 1989.
- 6) Tomiyama Y, Take H, Ikeda H, et al: Identification of the platelet-specific alloantigen, Nak^a, on platelet membrane glycoprotein IV. *Blood*, 75: 684—687, 1990.
- 7) Kashiwagi H, Tomiyama Y, Honda S, et al: Molecular basis of CD36 deficiency. Evidence that a ⁴⁷⁸C->T substitution (Proline90->Serine) in CD36 cDNA accounts for CD36 deficiency. *J Clin Invest*, 95: 1040—1046, 1995.
- 8) Kashiwagi H, Tomiyama Y, Nozaki S, et al: Analyses of genetic abnormalities in type I CD36 deficiency in Japan: identification and cell biological characterization of two novel mutations that cause CD36 deficiency in man. *Hum Genet*, 108: 459—466, 2001.

- 9) Kashiwagi H, Kiyomizu K, Kamae T, et al: Molecular analysis of a patient with type I Glanzmann thrombasthenia and clinical impact of the presence of anti- α IIb β 3 alloantibodies. *Int J Hematol*, 93: 106—111, 2011.
- 10) 富山佳昭, 清水一亘, 柏木浩和: 免疫性血小板減少性紫斑病の免疫病態. *臨床免疫・アレルギー科*, 59: 649—657, 2013.
- 11) 森田庄治, 小林洋紀, 井上 進, 他: MPHA 法, 高橋孝喜, 十字猛夫, 柴田洋一, 他監修. *血小板/顆粒球抗原・抗体検査標準マニュアル*, 医歯薬出版, 東京, 2009, 143—151.
- 12) Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, et al: Monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood*, 70: 1722—1726, 1987.
- 13) Menitove JE, Pereira J, Hoffman R, et al: Cyclic thrombocytopenia of apparent autoimmune etiology. *Blood*, 73: 1561—1569, 1989.
- 14) 小杉 智, 富山佳昭, 柏木浩和, 他: 血小板同種抗原検出法としての ABC-MACE, MACE, MAIPA および FCM の検出感度の比較検討—抗 HPA-1a, 抗 HPA-4a 血清を用いて—. *日本輸血学会雑誌*, 39: 720—725, 1993.
- 15) Hayashi T, Hirayama F: Advances in alloimmune thrombocytopenia: perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfus*, 13: 380—390, 2015.
- 16) 清川知子, 高 陽淑, 桑鶴知一郎, 他: 3 種類の HPA 抗体, HPA4b, HPA5a, HPA15b 抗体を有した NAIT 症例. *日本輸血細胞治療学会誌*, 64: 597—601, 2018.
- 17) 高橋大輔: 血小板輸血不応における HLA 抗体の臨床的意義. *Major Histocompatibility Complex*, 23: 96—107, 2016.
- 18) Davoren A, Curtis BR, Aster RH, et al: Human platelet antigen-specific alloantibodies implicated in 1162 cases of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*, 44: 1220—1225, 2004.
- 19) 日本血小板・顆粒球型ワークショップ 2017 年資料.
- 20) Ohto H, Miura S, Ariga H, et al: The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. *Transf Med*, 14: 399—408, 2004.
- 21) Slichter SJ, Davis K, Enright H, et al: Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, 105: 4106—4114, 2005.
- 22) Hod E, Schwartz J: Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*, 142: 348—360, 2008.
- 23) Jackman RP, Deng X, Bolgiano D, et al: Low-level HLA antibodies do not predict platelet transfusion failure in TRAP study participants. *Blood*, 121: 3261—3266, 2013.

ANTI-PLATELET ANTIBODIES (ALLO-, ISO-, OR AUTO-ANTIBODIES) AND THEIR CLINICAL RELEVANCE

Yoshiaki Tomiyama

Department of Blood Transfusion, Osaka University Hospital

Keywords:

HPA antibody, Iso-antibody, HLA antibody, NAIT, Platelet transfusion refractoriness