

ることが多い。特に、血小板の量的・質的異常や血管系異常による出血症状は、鼻や口腔内などの粘膜、皮膚表層の出血が主体で、点状出血や紫斑などを認める。歯肉出血・月経過多などの頻度が高いが、時には消化管出血や血尿なども認められ、外的要因により頭蓋内出血など重篤で致死的な出血をきたすこともあり注意が必要である。一方、凝固異常で認められる関節内・筋肉内などの深部組織に出血などはほとんどない。これら出血性疾患を疑って診療に当たる場合に最も重要なことは、症状発現の時期、抜歯や術後の出血トラブルの既往歴、血族結婚や遺伝などを含めた家族歴、抗血小板剤などの服薬状況を聴取し、漏れない系統化された問診を行うことである。また、上記のような出血傾向の特徴的な所見、肝機能や腎機能異常などの基礎疾患を念入りに診察することが必須となる。

検査については、血小板数、出血時間、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン (Fbg)、フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (FDP) などのスクリーニング検査を行い、各々の止血に関連する要素を確認する。これらを総合的に判断し、出血性疾患の鑑別にあたる²⁾。ただし、出血時間は一次止血の異常の有無を包括的に確認する検査であるが、穿刺部の状態 (血管の分布や収縮) や穿刺などの技術的な面に影響を受けやすく精度が悪いため、その有用性は高くないことを認識しておく。

一次止血の異常があるが、それに見合う血小板減少を認めない場合は、血小板機能異常症を疑い、血小板機能検査を行う³⁾。また、血栓止血学に造詣の深い医師や検査技師、また他施設の専門医にコンサルトをし、確定検査などのための検査を行った上で、出血に対して的確な治療を施行すべきである。

3. 先天性血小板機能異常症

遺伝的に血小板機能に障害があり、止血困難、出血傾向を呈する病態で、生後より発症する頻繁な鼻出血、皮下出血などの症状で気づかれることが多い。先天性 (遺伝性) 血小板機能異常症は

大まかに分類すると、表1・図1⁴⁾のように分類される (文献5) でもこれらに関しての概略が取り上げられている。血小板の粘着・放出 (活性化)・凝集反応といった止血機構を理解し、それら異常から血小板機能異常症を整理すると理解しやすい。具体的には血小板が粘着、凝集するために必要な血小板の受容体 (血小板膜糖蛋白) や可溶性アゴニストに対する受容体の異常症、また血小板活性化後に放出反応が惹き起こされるが、その活性化機構・血小板顆粒・放出機構の異常症な

表1 先天性血小板機能異常症

1. 血小板受容体の異常
 - 1) GPIIb/IX/V 複合体異常症 (粘着に関与する受容体)
 - Bernard-Soulier 症候群
 - 血小板型 von Willebrand 病
 - 2) GPIIb/IIIa (α IIb β 3) 異常症 (凝集に関与する受容体)
 - Glanzmann's thrombasthenia (血小板無力症)
 - 3) コラーゲンレセプター異常症
 - GPIIa/IIa (α 2 β 1) 異常症
 - GPVI 異常症
 - 4) 可溶性アゴニストに対する異常症
 - ADP 受容体 (P2Y1, P2Y12) 異常症
2. 放出異常症
 - 1) 放出機構異常症
 - (i) アラキドン酸代謝異常症
 - ホスホリパーゼ異常症
 - cyclooxygenase (COX) 欠損症
 - トロンボキサン合成酵素異常症 など
 - (ii) トロンボキサン A₂ (TXA₂) 不応症
 - トロンボキサン A₂ (TXA₂) レセプター異常症 など
 - (iii) シグナル伝達異常症
 - カルシウム動員異常症 など
 - 2) 血小板放出顆粒異常症
 - (i) α 顆粒異常症 (α -storage pool 病)
 - Gray platelet 症候群
 - (ii) 濃染顆粒異常症 (δ -storage pool 病)
 - Hermansky-Pudlak 症候群
 - Chediak-Higashi 症候群
 - Wiskott-Aldrich 症候群
3. プロコアグラント活性の異常 (血小板膜リン脂質異常など)

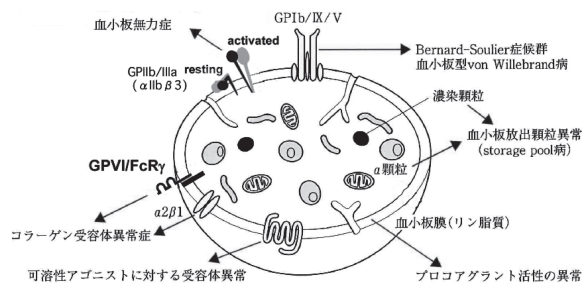


図1 先天性血小板機能異常症の概略図⁴⁾

どにより血小板機能異常が認められる。特にこの先天性異常症の項では、血小板受容体の異常である血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia) や Bernard-Soulier 症候群を中心に、疾患に関する詳細事項や診断方法、外科手術時の対応などについて概説する。

3.1 原因・病態・遺伝形式

血小板膜表面にはインテグリンなどの接着分子やアゴニスト受容体が多種発現しており、血小板機能発現に関与している。血管障害部位の内皮下組織 (コラーゲン) 露呈部への血小板粘着においては、特に血流の速い部位では内皮下組織に存在する von Willebrand 因子 (VWF) を介した膜糖蛋白 (glycoprotein: GP) Ib/IX/V 複合体の結合が重要で、この血小板受容体が血小板血栓形成の初期段階を制御する分子であると考えられている。その反応を基点に血小板活性化に伴う放出反応が惹き起こされ、次々とその上に血小板が凝集し血栓が成長していく。この血小板凝集に重要な受容体はフィブリノゲンの結合部位である GPIIb/IIIa (α IIb β 3) である。

この GPIb/IX/V 複合体の遺伝性異常症 (量的・質的) が Bernard-Soulier 症候群, GPIIb/IIIa の量的異常 (欠如・減少) ないし質的異常 (機能異常) が血小板無力症であり、ともに常染色体劣性遺伝形式を示すまれな疾患であるが、先天性血小板機能異常症のうちで、血小板無力症は最も頻度が高いとされる。

主症状としては、前述のように皮膚粘膜出血を繰り返すことが多いが、出血傾向には症例によってその程度に差があり、消化管出血、頭蓋内出血など致命的な出血を発症する可能性がある。ま

た、外傷に伴う出血、外科的処置、出産や月経による出血などにも注意を要する。

3.2 検査・診断

両疾患とも出血時間の延長が著明となる。電気泳動法などの生化学的分析、フローサイトメーターによる血小板膜表面の受容体発現低下を認める。血小板凝集能検査における特徴的な所見は下記のとおりである。

3.2.1 血小板無力症

血小板数、血小板形態には異常を認めない。血小板凝集能検査では、リストセチンを除く、ADP、コラーゲン、エピネフリン、トロンビンなどのアゴニストでは凝集が欠如する。しかし、GPIIb/IIIa 以外の受容体は正常であるため、これらアゴニストに対して血小板は正常に反応し、血小板活性化による形態変化や放出反応は認められる。血小板退縮能は低下する。血小板無力症には量的異常、質的異常があることを述べたが、量的異常では GPIIb/IIIa の発現量が 5% 以下に著減しているタイプ I と正常の 10~20% 存在するタイプ II に分類される。タイプ I では血餅退縮は欠如し血小板内フィブリノゲンが著減しているが、タイプ II ではともにほぼ正常に近い。残存する GPIIb/IIIa の発現量と臨床症状との相関は明らかではないとされる。

3.2.2 Bernard-Soulier 症候群

血小板凝集能検査において、リストセチン惹起血小板凝集は血小板 GPIb/IX/V 複合体と VWF 両方を評価する。このため Bernard-Soulier 症候群, von Willebrand 病⁶⁾ は、リストセチンに対して凝集障害を示すが、他アゴニストでは正常である。ただし、前述の通り Bernard-Soulier 症候群は血小板の異常 (GPIb/IX/V 複合体), von Willebrand 病は (血漿蛋白 VWF の異常) であることに注意する。Bernard-Soulier 症候群では、血小板形態異常 (巨大血小板), 血小板数の異常を認めるため、必ず塗抹標本で確認する。

余談ではあるが、その他大型~巨大血小板を認め、血小板数の減少しうるものには、Gray platelet 症候群 (α -storage pool 病) や May-Hegglin 異常 (MYH9 異常) が知られている。Storage pool 病は、先天的に血小板顆粒が欠損、もしくは

は減少することにより顆粒内容物が放出されずに出血傾向を認める。MYH9 異常症は、非骨格筋ミオシン重鎖 IIA (non-muscle myosin heavy chain type IIA) をコードする MYH9 が責任遺伝子の一つとして同定されており、巨大血小板、血小板減少症および顆粒球封入体が血液学的特徴である May-Hegglin 異常や、類縁疾患である Epstein 症候群や Sebastian 症候群、Alport 症状 (腎炎・難聴・白内障) をともなう Fechtner 症候群などがある。

3.3 治療

外傷等を避けるなど日常生活における注意を促す (患者教育)。血小板機能を抑制するような非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) などの使用に注意する。皮膚粘膜の小出血に対しては、局所圧迫や処置が基本であり、抗線溶療法などを用いることもある。重篤な出血や止血困難時、外科的処置の場合には血小板輸血を行うことが唯一の治療法である。血小板輸血を繰り返すことで、HLA や血小板膜蛋白に対する同種抗体が発生し、血小板輸血不応症のために止血に難渋することがある。血小板無力症において、欧州ではこのような症例の止血処置や外科的処置を行う前に、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤 (rFVIIa) の治療が承認されており、止血管理が可能であると報告されているが、国内では保険適応外である。

4. 後天性血小板機能異常症

血液疾患だけでなく、さまざまな基礎疾患、薬剤により血小板機能が障害され、出血症状を呈することがある (表 2)⁷⁾。先天性に機能が障害されるまれな疾患群と異なり、これらは特別な症例というわけではなく臨床診療のどこでも遭遇する可能性がある。

4.1 薬剤性血小板機能異常症

出血性疾患のみならず、どのような病態においても薬剤関連による副作用の除外は重要である。特に、血小板に関しては質的 (血小板機能異常) にも量的 (血小板減少症) にも影響があることを必ず念頭におく必要がある。一般臨床で頻度が多

表 2 後天性血小板機能異常症の分類⁷⁾

尿毒症 (慢性腎不全)
肝疾患
異常蛋白血症: 多発性骨髄腫, マクログロブリン血症
骨髄増殖性疾患: 特に本態性血小板血症
体外循環, 心肺バイパス
膠原病
白血病
薬剤性血小板機能異常症 (表 3 ⁷⁾ を参照)

いと思われる後天性血小板機能異常症は、血小板機能に影響を及ぼす薬剤によるものである。このため、使用頻度が高く日常的になっている抗血小板薬や消炎鎮痛剤など、血小板機能阻害効果を持つ薬剤の服薬歴を確認することは必要不可欠である。

4.1.1 抗血小板薬

1) アスピリン

アスピリンは血栓症に対する治療薬のなかでも、最も代表的な抗血小板薬である。アスピリンは、不可逆的にシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase1) をアセチル化することによって、トロンボキサン A₂ (thromboxane A₂) 生成が阻害され血小板凝集が抑制される。日常診療において、脳梗塞や心血管イベントを予防するためのアスピリンなどの抗血小板薬を服用している症例はめずらしくないが、当然ながらリスクとして考慮しないといけないものは出血性副作用である。アスピリン、チエノピリジン系の抗血小板薬は、服用を中止してもその効果は不可逆的であるため血小板の寿命まで続く。このため、内視鏡治療時などの止血処置が困難となる場合には、これら抗血小板薬の服薬指示に関しては慎重に取り扱う必要がある。ただし、実際の症例においては基礎疾患や血栓症発症の危険度、手技による出血リスクを考慮した休薬、十分な対応策を要してから処置に臨む必要があることが重要である。また止血障害のある症例や抗凝固療法施行中、また血小板数低下時には、血小板機能を抑制させるこれらの薬剤の投与により、出血の危険を増すため注意する。

2) チェノピリジン系抗血小板薬

この薬剤の中で、現在日本で用いられているものには、クロピドグレルとチクロピジンがある。これら薬剤は、肝臓での代謝産物が血小板上のADP受容体であるP2Y₁₂を不可逆的に阻害する。チェノピリジン系抗血小板薬は、心血管疾患症例において広く使用されており、アスピリンと比較して同等以上の効果が認められている。近年、冠動脈疾患治療では薬剤溶出ステント(DES)の留置が行われているが、ステント血栓症の予防のためにアスピリン、チェノピリジン系抗血小板薬の併用が標準治療として行われている。チクロピジンと比較して、クロピドグレルは無顆粒球症、重篤な肝障害および血栓性血小板減少性紫斑病などの重大な副作用が低頻度であるため、比較的安全に長期間の投与できるようになったが、近年ではアスピリンと併用すべき投与期間や抗血小板薬抵抗性が、ステント血栓症の問題点として重要視されている。特にクロピドグレル抵抗性に関しては、血小板P2Y₁₂の薬剤に対する感受性や、肝における活性化体への代謝に関係する肝酵素(チトクロームP450であるCYP3A4, CYP2C19)の遺伝多型や薬剤相互作用などが指摘されている(その他の抗血小板薬の作用機序に関しては文献8)を参照のこと)。

4.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛薬

(Non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)

NSAIDsはシクロオキシゲナーゼを抑制するために、血小板機能が障害される。この阻害効果はNSAIDsの間で異なるものの、アスピリン程強力ではなく、可逆的であるとされている。アスピリンとは異なり、心血管保護効果が明らかでなく、NSAIDsが心血管イベント予防に対してのアスピリンの抗血小板効果を減弱するという報告がある。シクロオキシゲナーゼ非選択性のNSAID(例えばイブプロフェン)の投与により、アスピリンのシクロオキシゲナーゼ抑制効果と競合することが原因として考えられており、アスピリン抵抗性の一つの原因とされている。

4.1.3 抗生物質

β -Lactam環構造を有する抗生物質(頻度はペニシリン>セファロスポリン)を大量に投与し

た際に、血小板機能異常を認めることがある。抗生物質により、血小板を活性化するアゴニストと膜上の受容体の結合が阻害されることによる。低アルブミン血症症例などでは、血液の中で蛋白質と結合していない非結合型の薬物濃度が高くなるため、影響が出やすい。血小板膜受容体への抑制作用は、薬剤が消失した後も持続し、不可逆的に作用するとされている。通常、この原因により臨床的に出血傾向が問題となることは少ないが、尿毒症、血小板減少症、抗凝固療法など止血困難を呈する状態が併存した場合には出血を認めることもある。

4.1.4 その他

処方されている多くの薬剤で、*in vitro*において血小板機能抑制作用を認めるものがある(表3)。エイコサペンタエン酸はイコサペント酸エチルとして製剤化されているが、一般的な食物などでは青魚などの魚油に多く含まれる。エイコサペンタエン酸などの脂肪酸は、アラキドン酸代謝を競合的に阻害し、血小板凝集抑制作用を示す。処方薬のみならず、これら魚油やハーブ関連などの健康補助食品でも血小板機能異常を認める報告例があるが、通常、臨床的に出血の原因となることはほとんどない。アルコールは、TXA₂産生を阻害し血小板凝集抑制を示すことがあるが、血小板数減少も誘発される。この血小板数減少は、栄養不足や肝疾患に伴う脾腫が重要な要因とされる一方で、アルコール自体の巨核球への直接的な毒性作用も誘因となりうる。

4.2 基礎疾患による血小板機能異常症

4.2.1 尿毒症

慢性腎不全により惹き起こされる尿毒症により、出血傾向が発症する。その原因として、透析の際のヘパリンの使用、胃十二指腸潰瘍のような基礎疾患はもちろん考慮すべきであるが、血小板機能異常も原因となりうる。血小板機能異常の発症原因に関しては、血小板の内因性要因、外因性要因が障害されるためと考えられており、以下のようにさまざまなものが報告されている。前者では、血小板糖蛋白(GPIIb/IIIaなど)の異常、ADPやセロトニンなど血小板濃染顆粒減少や放出障害、血小板内Ca²⁺動員の異常、TXA₂産生障

表3 薬剤性血小板機能異常症の起因薬剤⁷⁾

1. 抗血小板薬
 - a. アラキドン酸代謝阻害薬
アスピリン
非ステロイド系抗炎症薬 (イブプロフェン, インドメタシンなど)
 - b. ADP (P2Y₁₂) 受容体阻害薬
チエノピリジン系抗血小板薬 (チクロピジン・クロピドグレル)
 - c. cAMP 代謝作動薬
adenyl cyclase 活性化薬 (ベラプロスト (PGI₂ 誘導体) など)
phosphodiesterase 阻害薬 (シロスタゾール, ジピリダモール)
 - d. セロトニン (5-HT₂) 受容体阻害剤 (サルボグラート)
 - e. その他 (エイコサペンタエン酸など)
2. 抗生物質
ペニシリン, セファロスポリン
3. 抗血栓薬
ヘパリン, 血栓溶解薬
4. 循環器病治療薬
カルシウム拮抗薬, β -ブロッカー, ニトログリセリン
5. キサンチン系製剤
カフェイン, テオフィリン
6. 血漿増量薬
デキストラン
7. 向精神薬
三環系抗うつ薬, フェノチアジン系薬剤
8. 抗腫瘍薬
抗腫瘍性抗生物質, ビンカアルカロイド
9. 抗ヒスタミン薬
10. 造影剤

害などのアラキドン酸代謝障害や血小板細胞骨格の再構成障害などである。また、後者では尿毒素、貧血、異常 VWF の産生、血小板と血管壁間の相互作用の障害があげられている。これら機能異常をひきおこすのは、血小板機能を抑制する物質が尿毒症血漿中に増加するためと示唆できるが、その機序の1つとして、尿毒素の1つであるグアニジノコハク酸による血管内皮細胞から NO 産生亢進が報告されている。動物実験においては、NO 合成抑制剤の投与で出血時間が正常化するとの報告もある。

通常、無症候性患者では特定の治療は必要でないが、出血傾向を認める、もしくは外科的手技を行うなどの際には、それぞれに適した対処法が必要になることがある。血液・腹膜透析のいずれにおいても、尿毒素の除去を行うことにより、出血時間の短縮、出血傾向の改善が期待できる。尿毒症に加えて、腎性貧血は(血液流動学的に)出血傾向を助長する原因となるが、輸血やエリスロポエチン投与による貧血の改善を行うことにより、血小板機能が回復し、出血傾向の軽減が認められる。その他には、複合型エストロゲンを用いることで、止血管理をすることができるとされている。作用効果は、主にエストラジオールがエストロゲン受容体を介して作用すると報告がある。この機序は明らかではないが、L-arginine (NO の前駆体) 生成の減少から NO 産生が減少し、血小板の反応性が回復している可能性が示唆されている。

4.2.2 肝疾患

肝疾患による血小板機能異常としては、TXA₂ 産生障害や細胞内信号伝達系の障害、血小板内顆粒の減少や血小板膜表面の受容体発現低下による機能異常など、他病態と同様の発症機序が古くから報告されている。しかし、肝疾患における止血障害の原因は、主に凝固因子の産生障害や血小板減少症であることが多い。

4.2.3 血液疾患

1) 異常蛋白血症 (Dysproteinemia)

多発性骨髄腫、マクログロブリン血症において増加する単クローン性 γ -グロブリンにより、血小板機能異常症、凝固反応異常症が認められることがある。M 蛋白の血小板への非特異的な結合により、粘着能、血小板活性化、凝集能、プロコアグラント活性など、血小板機能のいずれにおいても障害が起こりうる。まれではあるが、特に血小板膜受容体への阻害作用による後天性血小板無力症や、VWF に対する中和抗体・腫瘍細胞などへの吸着のため VWF クリアランスの亢進による後天性 vW 症候群などを発症し、出血症状を呈することがある。しかし、出血性合併症は高粘度症候群や血小板減少症、アミロイドーシスによる組織脆弱化が原因となることが多く、複雑に原因が絡み合い出血傾向が発症していることに注意が必要である。治療方針としては、原疾患の治療が優

先される。

2) 骨髄増殖性腫瘍

(Myeloproliferative Neoplasms)

骨髄増殖性腫瘍は造血幹細胞の異常により、真性赤血球増加症 (PV)、本態性血小板血症 (ET) や原発性骨髄線維症 (PMF) を含むクローナルな増殖を認める疾患と定義されている。近年では、WHO 分類第 4 版にて JAK2 遺伝子変異の有無が診断に組み込まれ、診断基準も改訂されている。PV や ET においては、臨床経過の中で血小板増多・多血症による血栓症のリスクに加え、血小板機能異常による出血傾向を認めることが問題となる。

主な出血症状としては、皮膚や粘膜などの表層の出血や消化管出血で、まれではあるが頭蓋内出血など致命的な出血も認めうる。ただし出血性合併症は、血栓症に比較して頻度も多くなく、重症化も少ない。出血における危険因子としては、100~150 万/uL を上回るような血小板数増多で、後天性 vW 症候群が関与することが示唆されている。血小板数が増加することにより、高分子量 VWF マルチマーが欠如し VWF 活性が低下するとされるが、これは血小板の腫瘍性変化によるものだけでなく、炎症性疾患などの反応性増多症でも観察されている。VWF は、増多した血小板との結合により構造的な変化が起こり、VWF 消費・分解されると推定されている。血小板数を正常化することで、VWF マルチマーが正常化、出血傾向の改善を認めることから、血小板数が増多した症例では cytoreductive な治療法が推奨されている。

臨床診療において、血小板機能異常を認める場合、凝集能検査で血小板機能を評価されることが多いが、本疾患では止血障害・血栓傾向を正確に予測できないとされている。この理由として、技術的な問題があること (試験管内で ET 症例の血小板活性化や遠心分離条件により血小板回収に差が生じる)、相反した現象が同一症例で認められること (ADP, コラーゲンやエピネフリンでの血小板凝集反応の低下を認める一方で、特徴ある血小板自然凝集の所見が観察される)、経過中に血小板凝集パターンの変化などがあることが指摘されている。

後天性 Storage pool 様病態は ET で特徴的であるが、先天的なものとは全く異なる。血漿中や尿中などにおいて、アラキドン酸代謝物質の増加、顆粒内容物や血小板活性化マーカーの発現亢進などが報告されているが、これらは生体内での異常な血小板活性化により顆粒放出が亢進していることが推定されている。その結果、*in vitro* では顆粒放出後の血小板機能を測定していることとなり、Storage pool 様病態が認められる。

またその他の血小板機能異常の原因としては、GPIb と GP IIb/IIIa など複数の血小板膜糖蛋白異常、エピネフリン受容体の発現減少によるエピネフリンへの反応の減弱なども知られている。

出血の治療は、抗血小板薬の中止と血小板増多症の是正が主なものである。PV/ET では、アスピリンによる血栓症予防の重要性は支持されており、発症リスクに基づいた投与は行う必要があるが、重大な出血は抗血小板療法によって引き起こされることが示唆されており、特に重篤な出血歴や後天性 vW 症候群の存在、出血のリスクの高い疾患の存在 (消化性潰瘍や食道静脈瘤) において注意が必要である。cytoreductive な治療法については、通常 hydroxyurea で行われるが、緊急時には血小板 pheresis が行われることもある。症例によっては、出血傾向と血栓症とを同時に認める難しい場合も存在するが、臨床症状に基づき個々に適切な対応が必要となる。

4.2.4 人工心肺の使用

人工心肺機器を使用することで血小板機能異常を生じることがある。血小板がバイパス回路を通過し、非生理的な部分と接することが主な原因であるが、バイパス回路間の低体温、補体の活性化、サイトカイン産生や凝固因子活性化によるトロンビン生成などもその一因である。血小板活性化が起こり、顆粒放出による Storage pool 様病態や GPIb や GPIIb/IIIa などの血小板膜糖蛋白発現低下や変化に伴い、機能異常を示す。また、体外循環回路プライミングのための輸液による血液希釈や、機械的な血小板の破壊・機器内の人工物への血小板凝集により血小板が減少することにも注意が必要である。人工心肺機器の使用時に発症する血小板減少や機能異常症に対しては、血小板輸血で対応する。

4.2.5 その他

自己免疫性疾患（SLE など）やリンパ系腫瘍、妊娠や薬剤、感染などにより、血小板機能障害の原因となる自己抗体や同種抗体が生じることがある（骨髄腫による異常蛋白質などと同様の原因で機能障害が発症する）。まれではあるが、特に GPIIb/IIIa 複合体への抗体出現により、後天性血小板無力症を発症し、出血症状を呈することがある。このような症例では、基本疾患に対する加療を行い、免疫抑制などを行う。血小板輸注に対する抵抗性を認め、止血することは困難な場合が多いため、血漿交換や、先天性血小板無力症と同様に rFVIIa の投与を行い、有効性が得られたとの報告がある。

Disclosure of Conflict of Interests

The authors indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 尾崎由基男：血小板数の低下する疾患・病態の鑑別. 日本血栓止血学会誌 **19**(4)：447-450, 2008.
- 2) 家子正裕：出血傾向の鑑別. 日本血栓止血学会誌 **18**(6)：555-558, 2007.
- 3) 大森 司：血小板と臨床検査. 日本血栓止血学会誌 **19**(4)：456-458, 2008.
- 4) 金子 誠, 矢富 裕：先天性血小板機能異常症, 小澤敬也, 直江知樹, 坂田洋一 編, 講義録 血液・造血器疾患学. 東京, メジカルビュー社, 2008, 242-244.
- 5) 瀧 正志：小児科で遭遇する出血性／血栓性疾患. 日本血栓止血学会誌 **19**(4)：451-455, 2008.
- 6) 高橋芳右：von Willebrand 病の診断と治療. 日本血栓止血学会誌 **18**(6)：572-574, 2007.
- 7) 矢富 裕：血小板系疾患, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久文麿, 垂井清一郎編, 内科臨床リファレンスブック疾患編 I. 東京, 中山書店, 1998, 320-327.
- 8) 内山真一郎：脳血管障害と抗血栓療法. 日本血栓止血学会誌 **19**(1)：3-7, 2008.