

# 琉球大学学術リポジトリ

## [総説] 血小板異常を伴う血液疾患

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): platelet, ITP, TTP, transfusion, thrombasthenia 作成者: 野崎, 宏幸 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015960">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015960</a>

## 血小板異常を伴う血液疾患

野 崎 宏 幸

琉球大学医学部附属地域医療研究センター

### Hematological disorders with platelet abnormalities

Hiroyuki Nozaki

Research Center of Comprehensive Medicine, Faculty of Medicine,  
University of the Ryukyus, Okinawa 903-01 Japan

#### ABSTRACT

Hemostatic disorders are classified as abnormalities of platelets, abnormalities of coagulation factors, and abnormalities of blood vessels. Platelets are derived from megakaryocytes in bone marrow. Adhesion, aggregation and release-reactions are major functions of platelets. Patients with platelet disorders have symptoms such as bruising or mucosal bleeding. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is an autoimmune disorder characterized by platelet destruction due to an antiplatelet autoantibody. Corticosteroids are recommended as initial treatment in ITP patients. However, persistent response rates are not so high. Persistent complete and partial response rates were 14% and 34%, respectively in our study. Splenectomy results in a much higher cure rate than any medical regimen. In our study, splenectomy induced a stable complete response in 56% of ITP patients having no permanent unmaintained response to steroids. Immunosuppression, intravenous  $\gamma$ -globulin, danazol, ascorbic acid, and intravenous methylprednisolone have been used in ITP patients who fail steroids and splenectomy. In our study, any ITP patients did not achieve normal platelet levels when treated with low dose of danazol or ascorbic acid, though long term ascorbic acid therapy appeared to be slightly effective in aged ITP patients. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a heterogenous clinical syndrome characterized by the pentad of thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, neurologic abnormalities, fever and renal dysfunction. The etiology of TTP is not fully clarified. The survival rate has increased to about 80% with the use of plasma exchange. In our experience, a TTP patient entered persistent remission by the treatment of splenectomy after plasma exchange. The patients with thrombocytopenia due to underproduction require platelet transfusions to control bleeding. In our previous study, 45% of patients with acute leukemia and 89% of patients with aplastic anemia developed alloimmunization due to leukocyte contamination in transfusion products. Therefore, reducing the level of leukocyte contamination is necessary. Thrombasthenia is now defined as a hemorrhagic diathesis associated with a prolonged bleeding time, a normal platelet count, and absent macroscopic platelet aggregation in response to ADP or other platelet agonists. The biochemical lesion responsible for the disorder is a deficiency of the platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa complex. Bernard-Soulier syndrome and storage pool disease also belong to congenital qualitative platelet disorders. Many drugs affect platelet functions. Especially, aspirin inhibits platelet responses irreversibly by inactivation of the enzyme cyclooxygenase. Some patients with chronic myeloproliferative disorders have acquired qualitative platelet abnormalities. *Ryukyu Med. J.*, 15(3)107~111, 1995

Key words: platelet, ITP, TTP, transfusion, thrombasthenia

#### はじめに

出血傾向には、血小板、inhibitorを含む凝固系、線溶系、

血管が深く関与している。そのなかでも、日常診療上遭遇する可能性の高い、血小板異常を伴う血液疾患について、自らの経験を中心に、その基礎と臨床を概述する

## 血小板の機能

血小板は、骨髄巨核球 (megakaryocyte) の細胞質の突起がちぎれて末梢血液の中に出てきたものである<sup>1)</sup>。核は持たないが、ミトコンドリアを持ちエネルギー代謝を行っている。直径は約2-4 $\mu$ mで、赤血球や白血球に比べるとかなり小さく、末梢血中の標準値は、約20万-30万/ $\mu$ lである。血小板の平均寿命は7-10日で、脾臓を中心とした網内系で処理、破壊される。

血小板の止血に対する関与は、まず血管が破綻するような、なんらかの刺激により血小板の活性化が起こり、血管内皮下組織に粘着することから始まる。この粘着 (adhesion) という血小板機能は、血小板膜上の糖蛋白 Ib と血管内皮下組織に付着した von Willebrand factor (vWf)<sup>2-4)</sup> が結合することにより成立する。この粘着した血小板に、さらに他の血小板が集まる血小板間の結合を凝集 (aggregation) という。生化学的には、血小板凝集は血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa と血液中の fibrinogen との結合にその機序を有する。血小板は、さらに放出反応という機能を持つ。血小板内顆粒である  $\alpha$  顆粒からは  $\beta$  トロンボグロブリン、血小板第4因子、fibrinogen、vWf、platelet-derived growth factor などが放出され、濃染顆粒 (dense granule) からは adenine nucleotides (ADP, ATP)<sup>5-7)</sup>、セロトニン、カルシウムイオンなどが放出されて凝集が促進する。放出反応を伴う血小板凝集は二次凝集と呼ばれ、強力な不可逆性の凝集である。この血小板を主体とした止血を一次止血というが、臨床的には正常値が3分間程度の出血時間として測定される。一次止血に引き続き凝固系・fibrin が関与した強固な二次止血が生じる。

正常では以上のような止血機構が働くが、血小板が減少したり、血小板数は正常でも血小板機能が低下すると出血傾向が生じる。その主症状は紫斑や鼻出血などの表在性の出血を特徴とし、関節内出血はみられない。血小板が減少する血液疾患としては特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、再生不良性貧血、急性白血病、播種性血管内凝固症候群 (DIC) などがある。血小板機能の低下する疾患としては、先天性では血小板無力症、Bernard-soulier 症候群、storage pool 病などが有名である。後天性の血小板機能の低下は、アスピリンなどの薬物投与時、骨髄増殖性症候群、尿毒症などにみられる。

### 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP)

もっとも多く日常診察上経験する出血性血液疾患は ITP であろう<sup>8-9)</sup>。ITP の原因は自己免疫異常により抗血小板抗体が出現するため、血小板膜表面に特異的に結合して、脾臓などでマクロファージにより捕捉貪食されて血小板減少を生じるが、抗血小板抗体の産生機序に関してはなお不明な点が多い<sup>10-12)</sup>。病名のごとく紫斑 (点状出血および斑状出血) を主症状とし、歯肉出血、鼻出血、血尿、月経過多などがみられる。ただ血小板数の減少が著明でなければ、出血症状を伴わず血小板減少のみを指摘されて受診することがある。また血小板数の測定が自動血球計数のときは、まれに抗凝固剤の EDTA により血小板が凝集するため、偽血小板減少に注意する必要がある。この場合、抗凝固剤をヘパリンかクエン酸

Na に変えて血小板数を測定する。

ITP では骨髄の巨核球数は増加しているが、赤芽球系、顆粒球系は正常である。血小板結合性免疫グロブリン (PAIgG) は増量するが、確定診断とはならない。ITP の診断は他の血小板減少をきたす疾患を除外したうえで行う。また ITP には急性型と慢性型があり、急性型は推定発病または診断から6カ月以内に治癒した場合をいい、慢性型は6カ月以上遷延する場合をいう。小児では、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。

治療は、必ずしも血小板を正常範囲まで増加させる必要はなく、5万/ $\mu$ l 以上あれば出血の危険はほとんどない。治療の第一選択は副腎皮質ステロイド療法であり、体重1kgあたり1日1.0mgの経口投与で開始し、4週連日投与したのち徐々に減量し、数カ月かけて休薬する。副作用が出現するため大量の副腎皮質ステロイドを長期に使用することは避けなければならない。われわれの副腎皮質ステロイド療法の成績は、完全寛解が14%、不完全寛解は34%と一応の治療効果は認められたが、完全寛解が少ない点がこの療法の問題点であった<sup>13)</sup>。

第二選択は摘脾であるが、完全寛解を期待するにはもっとも有効な治療法である。摘脾の時期は診断または推定発症から6カ月を経過したのちとされるが、副腎皮質ステロイドが無効で重症の場合は、早期の摘脾も適応となる。小児では重症感染症合併の問題があり、就学年齢まで待つのが無難である。われわれの成績では副腎皮質ステロイド療法で寛解が得られなかった症例のなか、56%に完全寛解が認められ、なかでも副腎皮質ステロイド療法に対して、少しでも血小板増加反応のあった症例では寛解となる確率が高かった<sup>13)</sup>。

免疫抑制療法は第三選択で、イムランおよびエンドキサンを1日1-2mg/kg連日経口投与し、4-8週投与しても効果がなければ無効と判定して中止する。われわれの成績では一過性の増加は認められるも完全寛解例はなかった<sup>13)</sup>。免疫抑制療法には骨髄抑制、出血性膀胱炎、肝機能障害、発癌などの副作用があり適応は限られる。

$\gamma$  グロブリン大量静注療法は外科手術や出産時などが適応であり、効果は一時的ではあるが、有効率は高く、副作用もほとんどない<sup>14)</sup>。この療法のおかげで摘脾などの手術が安全に施行されるようになった。ただインタクト $\gamma$  グロブリンは高価であるため、この療法の健康保険上の適応症は限られている。

難治性 ITP に対してダナゾール療法、ダナゾール少量療法、アスコルビン酸療法、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ビンカルカロイド緩速点滴静注療法、インターフェロン- $\alpha$  療法などがある。ダナゾール療法は一過性効果を認めるが、副作用として肝機能障害、男性化現象が必発であるため、日本では健康保険適応外で一般的な療法となっていない。肝機能障害を軽減する目的でダナゾール少量療法が開発されたが、われわれの検討では、ダナゾールの初回治療における少量療法はあまり効果がないことが判明した<sup>15)</sup>。アスコルビン酸療法は Brox らにより提唱され、日本でも治験が行われたが11%に有効という、あまりはかばかしいものではなかった。そこでわれわれはアスコルビン酸長期療法を試みた<sup>16)</sup>。長期でも有効性は班報告と大差はなかったが、高齢者において有効の傾向があり、副作用のないこと、安価であることなどの利点を考慮すれば、いましばらく試してみる価値のある療法と思われる。メチルプレドニゾロン・パルス療法は小児

のITPでその有効性は確かめられているものの、成人におけるわれわれの検討では、血小板増加作用は一過性で完全寛解は得られなかった<sup>17)</sup>。ビンカアルカロイド緩速点滴静注療法、インターフェロン- $\alpha$ 療法は、副作用もあり、効果に関していまだ一定した結論は出ていない。血小板輸血はITPの病態上血小板増加作用は望めないが、頭蓋内出血、外傷、手術時などの緊急時には輸血することがある。

### 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)

TTPは1925年Moschowitzが最初に報告して以来、多臓器の血管内ヒアリン血栓を病理的特徴像とし、血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、精神神経症状、発熱、腎障害を五大主徴とする死亡率の高い疾患として知られている。TTP発症の端緒となる血小板凝集塊・血小板血栓形成の成因に関して、プロスタサイクリンの減少、vWfの異常、血小板凝集因子の出現など多くの説が報告されているが、現在なお確定していない。TTPはITPに比べると患者数ははるかに少ないが、重要なことは、この疾患は診断・治療が遅れると重篤化し、致命的となることである。TTPが念頭になれば、血小板減少性の出血に注意が集中し、ITPと誤って診断して救命できない事態も起こりえる。

近年のTTPに対する治療上の進歩は著しい。以前は80-90%の死亡率といわれていたが、1980年代に入り、体外循環を利用した血漿交換療法の急速な進歩とともに救命率は飛躍的に増加し、80%は救命できるようになった。そのほか摘脾、副腎皮質ステロイド療法、アスピリンやジピリダモールなどの抗血小板療法、ビンクリスチン療法、 $\gamma$ グロブリン大量療法などの有効性も報告されている。われわれは、副腎皮質ステロイドと抗血小板療法を補助療法とし、血漿交換療法により一時的寛解に入れ、さらに摘脾により永続的な寛解に入った症例を経験している<sup>18)</sup>。

### その他の血小板減少を伴う血液疾患と血小板輸血

再生不良性貧血、急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化<sup>19)</sup>、悪性リンパ腫<sup>20)</sup>、DICなどでも血小板減少を合併するが、原疾患の治療が第一である。しかし、血小板数が2万/ $\mu$ l以下となると出血症状は重篤となるため血小板輸血を必要とする。血小板輸血の問題点は抗血小板抗体の出現で、白血球除去フィルターを使用していない時期の輸血効果を分析すると、再生不良性貧血では89%、急性非リンパ性白血病では45%の症例に抗HLA抗体が出現し、無効輸血となった<sup>21)</sup>。現在では血小板輸血時フィルターを使用してリンパ球を除去し、すでに抗血小板抗体を有する症例には、HLA抗原が一致した血小板輸血を行う<sup>22)</sup>。血小板輸血による移植片対宿主病(GVHD)の発生予防には血小板製剤に放射線照射や紫外線照射を行う必要があり、自己血輸血も有効である<sup>23-24)</sup>。

### 先天性の血小板機能異常症

血小板無力症(thrombasthenia)は先天性の血小板機能異

常症の中で、もっとも症例数が多くかつ血小板凝集機序を知るうえで、非常に重要な疾患である<sup>25-26)</sup>。臨床症状は血小板減少症と同様に紫斑、歯肉出血、鼻出血、血尿、月経過多などである。検査所見では、血小板数は正常であるが出血時間が延長し、血餅退縮は不良で、ADP, collagen, epinephrineなどによる血小板凝集能が欠如している。この疾患の血小板凝集異常の本態は、fibrinogenと結合する血小板膜糖蛋白IIb/IIIaの欠損である。血小板膜糖蛋白Ibが関与するリストセチン凝集<sup>27)</sup>を除いてすべての凝集が欠如することから、出血症状も強い。対症療法は血小板輸血であり、根治的治療法として骨髄移植がある。以前血餅退縮が正常で、あとは血小板無力症とほぼ同じ所見を有する疾患をessential athrombiaと呼んでいた<sup>25)</sup>が、現在は血小板無力症の亜型に分類されている。

Bernard-Soulier症候群は、血小板の粘着機序を理解するうえで重要な疾患である。この疾患は血小板膜糖蛋白Ibが欠如しているため、vWfが血小板と結合できず、その結果血小板は障害された血管に粘着できない。リストセチン凝集は欠如するが、血小板膜糖蛋白IIb/IIIaは存在するためADP, collagen, epinephrineによる血小板凝集は正常に存在する。Bernard-Soulier症候群では大型血小板の出現と血小板数の減少も伴い、出血症状の強い症例には対症療法として血小板輸血が必要となる。

storage pool病の多くは $\delta$ 型であるが、これは血小板内顆粒のdense granuleが欠如している疾患である。dense granuleにはADPが含まれており、この欠如のために血小板の二次凝集が起こらず出血傾向を示す。白子症のHermansky-Pudlak syndrome、白血球機能の低下したChediak-Higashi syndrome、血小板数減少と免疫不全を示すWiscott-Aldrich syndromeなどに $\delta$ 型storage pool病が合併する。 $\alpha$ 型のstorage pool病は $\alpha$ -granuleが欠損し、光学顕微鏡で血小板は灰色に観察され、gray platelet syndromeとも呼ばれている。 $\alpha$ 型storage pool病の血小板機能低下は軽微である。

### 後天性の血小板機能異常症

薬剤投与時<sup>28-33)</sup>、骨髄増殖性疾患<sup>34)</sup>、尿毒症などに血小板機能の低下がみられる。薬剤では特にアスピリン、インドメタシン、パナルジンの抗血小板作用が強い。前二者では血小板のcyclooxygenaseの不活化により、プロスタグランジン代謝が抑制される。そのため血小板内dense granuleからのADPの放出反応が起こらず、血小板の二次凝集が欠損する。薬剤を中止すれば7-10日以内に血小板機能は回復する。

骨髄増殖性疾患では血小板数は増加しているにもかかわらず、出血症状を呈する症例が存在するのは血小板の機能が障害されているためである。骨髄増殖性疾患の血小板機能の低下は、血小板内の非代謝性ADPの著減に起因し、後天性のstorage pool病であることをわれわれは報告している<sup>5,7)</sup>。

血小板減少症における血小板機能を検討すると、再生不良性貧血および急性白血病では血小板容積は小さく、骨髄増殖性疾患と同様に血小板の非代謝性ADP量が減少していた<sup>7)</sup>。ITPや脾機能亢進症では、血小板容積は正常もしくは大であり、血小板内ADP量も正常にあり、血小板機能は再生不良性貧血や急性白血病より良好に保たれ、そのため出血症状も少ないのではないかと考察している<sup>7)</sup>。

## おわりに

出血性疾患は、診断や治療が遅れると生死にかかわる。皮下出血を呈する疾患の多くは、血小板減少症であろうが、血小板機能低下症も忘れてはならない。今回は血小板異常を伴う出血性血液疾患のみを概述したため、本文では触れられなかったが、沖縄は、線溶系異常を伴う出血性血液疾患である $\alpha_2$ -plasmin inhibitor 欠損症の世界第1例目が発見されたところとして有名である。

## 文 献

- 1) 野崎宏幸, 中村嘉彦, 加藤俊一: 高度先進医療の実際。コロニー形成法による造血幹細胞測定。薬事新報 1789: 842-846, 1993.
- 2) Berkowitz, S.D., Nozaki, H., Titani, K., Murachi, T., Plow, E.F., and Zimmerman T.S.: Evidence that calpains and elastase do not produce the von Willebrand factor fragments present in normal plasma and IIA von Willebrand disease. Blood. 72: 721-727, 1988.
- 3) Nozaki, H.: Amino acid analysis of human von Willebrand factor fragments cleaved by porcine calpain II. Tokai J. Exp. Clin. Med. 12: 223-227, 1987.
- 4) Nozaki, H., Hiramatsu, K., and Arimori, S.: Factor VIII, von Willebrand factor and platelet adhesiveness in diabetic retinopathy. Tokai J. Exp. Clin. Med. 12: 7-9, 1987.
- 5) 野崎宏幸: 骨髄増殖症候群の血小板機能に関する研究。第2編 骨髄増殖症候群の血小板 Adenine nucleotides に関する研究。岡山医学会雑誌 89: 1203-1220, 1977.
- 6) Nozaki, H., Hiramatsu, K., and Arimori, S.: Platelet aggregation and intraplatelet adenine nucleotides in diabetic retinopathy. Scand. J. Clin. Invest. 47: 441-445, 1987.
- 7) Nozaki, H., Nagao, T., and Arimori, S.: Platelet volume and intraplatelet adenine nucleotides in various hematologic disorders. Eur. J. Haematol. 40: 65-68, 1988.
- 8) 野崎宏幸: 血小板減少症: イラストによる外来患者の指導—インフォームド・コンセントを目指して—。イラスト編。五島雄一郎監修, 大城戸宗男, 田辺晃久編, 142-143, 南山堂, 東京, 1995.
- 9) 野崎宏幸: 血小板減少症: イラストによる外来患者の指導—インフォームド・コンセントを目指して—。解説編。五島雄一郎監修, 大城戸宗男, 田辺晃久編, 157-158, 南山堂, 東京, 1995.
- 10) 成見正作, 野崎宏幸, 金井伸江: 骨髄におけるマクロファージの血小板貪食像を認め, 著明な血小板減少を呈した急性肝炎の2例。臨床血液 25: 1973-1980, 1984.
- 11) 成見正作, 野崎宏幸: 骨髄にマクロファージの増殖と著明な汎血球貪食像を認めた肺癌の1例。臨床血液 26: 58-62, 1985.
- 12) 金井伸江, 渡部和彦, 浜口裕之, 野崎宏幸, 西田一巳: ITPを合併した多重癌(肺癌, 右尿管癌, 左腎癌)の1剖検例。内科 58: 1459-1462, 1986.
- 13) Nozaki, H., Tanaka, K., Shimizu, M., Satou, Y., Tokunaga, M., Usui, T., Mishima, K., Yonekura, S., Shimizu, H., Noguchi, K., Komatsuda, M., Yamauchi, K., Watanabe, K., Ichikawa, Y., Nagao, T., and Arimori, S.: A clinical study of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Tokai J. Exp. Clin. Med. 14: 231-236, 1989.
- 14) 井上 渉, 富野康日己, 三浦正彦, 田村志津江, 金重秀明, 野崎宏幸, 野本保夫, 堺 秀人: 静注用免疫グロブリン製剤の大量投与が奏効した, 糖尿病を併発した特発性血小板減少性紫斑病の1例。基礎と臨床 19: 766-770, 1985.
- 15) 野崎宏幸, 田中景子, 米倉修司, 清水正樹, 小松田光真, 長尾忠美, 有森 茂: 特発性血小板減少性紫斑病に対するダナゾール少量療法。臨床血液 31: 1750-1751, 1990.
- 16) 野崎宏幸: 特発性血小板減少性紫斑病に対する長期アスコルビン酸療法。医学と生物学 129: 83-86, 1994.
- 17) 野崎宏幸, 守内順子, 内山光昭, 藤原 光: 難治性特発性血小板減少性紫斑病に対するメチルプレドニゾン・パルス療法。神奈川県平成5年度特定疾患に関する研究報告書 12-17, 1994.
- 18) 野崎宏幸, 清水正樹, 野口憲一, 渡辺克仁, 長尾忠美, 有森 茂: 血漿交換と摘脾が奏効した血栓性血小板減少性紫斑病の1例。臨床血液 26: 1849-1853, 1985.
- 19) 野崎宏幸, 薄井逸明, 山内邦彦, 小林信昌, 中村嘉彦, 渡辺克仁, 長尾忠美, 有森 茂: 天然 $\alpha$ 型インターフェロンの少量療法にて血液学的改善がみられた慢性骨髄性白血病の骨髄・巨核芽球性急性転化の1例。臨床血液 34: 232-234, 1993.
- 20) Nozaki, H., Tanaka, K., Shimizu, M., Komatsuda, M., Tsutsumi, Y., and Arimori, S.: B-cell malignant lymphoma associated with monoclonal macroglobulinemia and cryoglobulinemia. Tokai J. Exp. Clin. Med. 13: 245-251, 1988.
- 21) Nozaki, H., Shimizu, M., Komatsuda, M., Watanabe, K., Nagao, T., and Arimori, S.: Alloimmunization following platelet transfusions in patients with acute nonlymphocytic leukemia. Tokai J. Exp. Clin. Med. 11: 201-204, 1986.
- 22) 野崎宏幸, 米倉修司, 小松田光真, 渡辺克仁, 長尾忠美, 有森 茂: HLA 適合血小板輸血で止血管理した重症再生不良性貧血の1例。臨床血液 27: 1410-1414, 1986.
- 23) 野崎宏幸: 輸血の小知識, 医学小知識 東海大学医学部編, 366-369, 東海大学出版, 東京, 1993.
- 24) 勝岡洋司, 石田俊哉, 稲土博右, 宮本 壮, 赤坂 理, 竹内秀樹, 水谷郷一, 金淵一雄, 野崎宏幸, 加藤俊一: 術前自己血貯血法へのrHuEPOの応用。自己血輸血 6: 19-24, 1993.
- 25) 林 久智, 新谷憲治, 古谷裕道, 野崎宏幸, 喜多嶋康一, 木村郁郎: 血小板無力症とEssential Athrombiaにおける血小板 Adenine-Nucleotide並びに膜蛋白に関する検討。臨床血液 19: 1303-1313, 1978.
- 26) 有森 茂, 関根れい子, 有森 香, 梅田祥克, 野崎宏幸: 血小板無力症患者血小板の電顕 画像解析。医学と

- 生物学 125: 27-31, 1992.
- 27) 新谷憲治, 古谷裕道, 林久智, 野崎宏幸, 喜多嶋康一: Ristocetin凝集におけるヒト第Ⅷ因子と血小板膜糖蛋白の役割について. 臨床血液 19: 1323-1331, 1978.
- 28) 有森茂, 野崎宏幸, 平松和子: 高血圧と脳卒中・抗血小板剤の意義. 日本臨床 38: 151-157, 1980.
- 29) 野崎宏幸, 石川克治, 篠原道世, 平松和子, 有森茂: 実験的家兎高コレステロール血症と $\gamma$ -oryzanol. —第3報 血小板機能に及ぼす効果—. 動脈硬化 9: 829-834, 1981.
- 30) 平松和子, 野崎宏幸, 有森茂: 実験的高コレステロール血症家兎血小板に及ぼすパンテチンの効果. 動脈硬化 9: 493-498, 1981.
- 31) 有森茂, 平松和子, 野崎宏幸: Trapidilの抗血小板作用. 最新医学 37: 1982-1986, 1982.
- 32) Hiramatsu, K., Nozaki, H., and Arimori, S.: Reduction of platelet aggregation induced by euglycaemic insulin clamp. Diabetologia 30: 310-313, 1987.
- 33) Pronai, L., Ichimori, K., Nozaki, H., Nakazawa, H., Okino, H., Carmichael, A.J., and Arroyo, C.: Investigation of the existence and biological role of L-arginine/nitric oxide pathway in human platelets by spin-trapping/EPR studies. Eur. J. Biochem. 202: 923-930, 1991.
- 34) 野崎宏幸: 骨髄増殖症候群の血小板機能に関する研究. 第1編 骨髄増殖症候群の血小板凝集能に関する研究. 岡山医学会雑誌 89: 1187-1202, 1977.