〔千葉医学　73：173～181，1997〕

〔原著〕

同種骨髄移植後の血小板数の回復遅延に関する臨床的研究

池　上　智　康

（1996年12月17日受付，1997年2月25日受理）

要　旨

1986年6月から1996年3月まで同種骨髄移植を施行した76例を対象とし，同種骨髄移植後の血小板数の回復遅延とそれに関与する因子について検討を行った。移植後60日を経過後，血小板数が$10\times10^4/\mu l$に満たない症例を血小板数の回復遅延群とした。回復遅延群の頻度は25／76（33％）であり，生存率は非遅延群に比べ，遅延群において有意に低く，5年生存率は前者で60％，後者で約35％と後者で不良であった（$P<0.05$）。臨床背景として，移植時の年齢30歳以上，再移植例，移植細胞数3.0×10^8／kg未満の症例，grade Ⅲ 以上の重症の急性移植片対宿主反応病（GVHD）合併例で，それぞれ対象に比較して有意に血小板数の回復遅延が見られた（$P<0.05$）。また血小板数の回復遅延例（3例）と非遅延例（3例）について，移植前後の血中thrombopoietin（TPO）を検討すると，移植後全例で血中TPOは高値を示し，非遅延例では血小板数の回復につれて血清中のTPOは低下しほぼ正常範囲まで低下したが，回復遅延例では高値が持続したことから，血小板数の回復遅延例では血中TPOの産生は障害されておらず，むしろ亢進していると考えられた。ドナー血小板に対する同種抗体陽性例では血小板回復が有意に遅延していた（$P<0.05$）。以上より，同種骨髄移植後の血小板数の回復遅延例の予後は不良であることが明らかとなり，その背景因子として，年齢，移植回数，移植細胞数およびドナー血小板に対する同種抗体が関与することが明らかになった。

Key words： 同種骨髄移植，血小板数回復遅延，同種血小板抗体，thrombopoietin

略語一覧： thrombopoietin（TPO），移植片対宿主反応病（Graft versus host disease, GVHD），サイトメガロウイルス（cytomegalovirus，CMV），肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease，VOD），mean channel number（MCN），

Ⅰ．緒　言

1991年に公的骨髄バンクが設立されて以来，造血器腫瘍に対する骨髄移植療法は広く行われるようになってきた[1]。しかし骨髄移植の成績は，まだ十分満足の行く成績が得られていないのが現状である。骨髄移植の成績を左右する因子として，年齢，疾患の種類，疾患の病期，移植前の合併症の有無，移植片対宿主反応病（GVHD）などの移植後合併症などがこれまでに指摘されている[2－4]。これらの因子以外に，移植した骨髄の生着にもかかわらず血小板数の回復の遅延する症例の予後も一般に不良であるといわれている[5]。骨髄移植後，白血球数の回復が遅延する場合は移植骨髄の生着不全や白血病などの原疾患の再発が関与しており，赤血球の回復が遅延する場合は大部分が血液型のミスマッチが原因であることが多く，これまでに白血球や赤血球数の回復遅延について，

千葉大学医学部内科学第二講座
Tomoyasu IKEGAMI：Persistent Thrombocytopenia after Allogeneic Bone Marrow Transplantation.
2nd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.
Received December 17, 1996, Accepted February 25, 1997.

関与する因子や機序について詳細な検討が為されている[6]。しかし，血小板数の回復遅延に関与する因子やその機序については，移植片対宿主反応病（GVHD）に関連した血小板に対する自己抗体や移植後に投与される薬剤（ST 合剤，ganciclovir）の影響，cytomegalovirus（CMV）感染症などが指摘されている[5, 7, 8]が，詳細は不明である。本研究では血小板数の回復遅延に関与する因子について明らかにすることを目的とし，同種骨髄移植例76例について，臨床背景として年齢，性，基礎疾患，移植回数，前処置，移植後合併症などの因子を取り上げ，血小板数の回復遅延例と非遅延例に分けて検討を加えることを試みた。更に血小板数を規定する因子として，ドナー血小板に対する抗体，thrombopoietin（TPO）の動態を検討し，その機序の解明を試みるべく検討した。

Ⅱ. 対象および方法

1　血小板数回復遅延に影響する臨床的背景

対象は1986年6月より1996年3月までに千葉大学第二内科で施行した同種骨髄移植症例76例。血小板数回復日数は移植後血小板数が$10 \times 10^4 / \mu l$に達した日数とし，血小板数回復日数が60日以上の症例を血小板数回復遅延例とした。(1)同種骨髄移植後の生存率と血小板数回復について Kaplan-Meier 法にて，(2)血小板数の回復と臨床的背景について 1）患者の背景：性，年齢，基礎疾患，2）移植の条件：移植の種類（血縁者，非血縁者間移植），移植回数，前処置の方法，GVHD 予防の方法，移植細胞数，3）移植後合併症：GVHD，サイトメガロウイルス（CMV）感染症，肝中心静脈閉塞症（veno-occlusive disease, VOD）について，非遅延例と，χ^2 検定にて比較検討した。

2　骨髄移植ドナー血小板に対する特異抗体の測定

対象は同種骨髄移植を施行した症例のうち血小板数の回復遅延例9例及び非遅延例7例。骨髄移植ドナー由来血小板をパラフォルムアルデヒドにて固定した後に作製した血小板浮遊液に移植前および移植後の患者血清を反応させ，結合した抗体量を fluorescein-labeled F（ab）goat anti-human-immunoglobulin（FITC 抗ヒト IgG 抗体）を用いてフローサイトメトリー法にて測定した[9－11]。

3　血中 thrombopoietin（TPO）の測定

対象は，同種骨髄移植を施行した症例のうち血小板数の回復遅延例3例（急性リンパ性白血病（ALL），急性骨髄性白血病（AML），重症再生不良性貧血（SAA），各1例）と非遅延例3例（ALL，AML，SAA 各1例）。Chinese hamster ovary cell 由来 rhTPO を抗原とし BALB/c mice を免疫して得られた抗体を用いた ELISA 法[12]にて，移植前および移植後の患者血清中の TPO レベル測定し，血小板数の回復との関連について検討した。

Ⅲ. 結　果

1　血小板数回復遅延に影響する臨床背景の解析

(1)　同種骨髄移植後の生存率と血小板数回復

同種骨髄移植症例76例のうち，移植後血小板数の回復が遅延した症例は25例で33％の頻度であった。Kaplan-Meier 法にて両群の生存率を比較してみると，非遅延群では5年生存率が60％であったのに対し，遅延群では5年生存率は35％と，血小板数の回復の遅延している群で有意に生存が低く（$P < 0.05$），予後が不良であった（図1）。死因の内訳を見ると，再発による腫瘍死，また前処

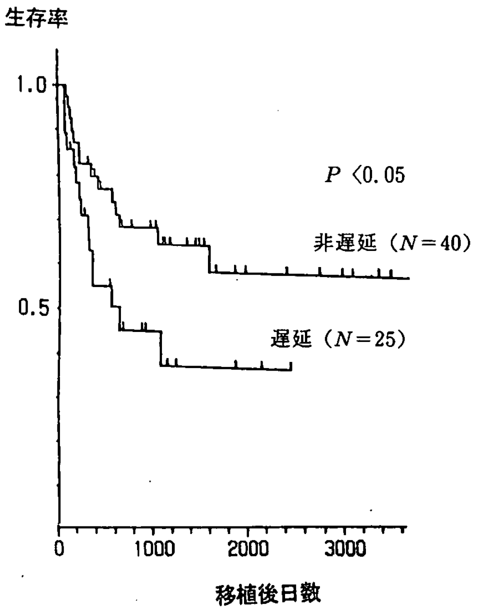

図1　血小板数回復遅延群，非遅延群の生存率

置に関連するとされる特発性間質性肺炎（IP）による死亡は，遅延群（死亡症例13例中）でそれぞれ4例(30.7%)，3例（23%），非遅延群（死亡症例14例中）で5例（35%），5例（35%）で有意差は認められなかったが，VODによる死亡は遅延群で3例（23%），graft failureによる症例は2例（15%）認められたのに対し，非遅延群では1例も認められなかった。出血性合併症として，遅延群の1例に血栓性血小板減少性紫斑病がみられたが，非遅延群では1例も認められなかった。

(2) 血小板数の回復と臨床的背景

患者背景では，高年齢者が遅延群に多く（年齢中央値：遅延群32歳，非遅延群26歳），各年齢で検討した結果，年齢30歳以上で有意に血小板数の回復が遅延している症例が多く見られた。性別，基礎疾患別では有意差は見られなかった（表1）。

表1　同種骨髄移植後の血小板数回復遅延に影響する因子の解析

(1) 患者背景

		症例数（例）		
		非遅延群	遅延群	
年齢（才）	30以上／30未満	12／28	14／11	$P<0.05$
性	M／F	21／19	17／8	N.S
疾患	AML	16	7	
	ALL	10	8	
	CML	10	5	
	SAA	3	3	
	MDS	1	2	

AML：急性骨髄性白血病，ALL：急性リンパ性白血病
CML：慢性骨髄性白血病，SAA：重症型再生不良性貧血
MDS：骨髄異形成症候群

移植の条件では，再移植例で血小板数の回復遅延例が有意に多かった。骨髄バンクを通じての非血縁者間移植と血縁者間移植との間に有意差は認められなかった。移植細胞数では，3.0×10^8／kg以上と未満の症例で検討したところ，3.0×10^8／kg未満で遅延する症例が有意に多かった。移植の前処置の方法，GVHD予防の方法の違いでは有意差は認められなかった（表2）。

急性GVHD合併例を重症度で分類比較してみるとgrade Ⅲ以上の重症例で有意に血小板数の回復が遅延していた。しかし，GVHDの合併の有無では急性，慢性ともに有意差は見られなかった。

表2　同種骨髄移植後の血小板数回復遅延に影響する因子の解析

(2) 移植の条件と移植に伴う治療

		症例数（例）		
		非遅延群	遅延群	
移植回数	初回／再移植	39／1	19／6	$P<0.05$
血縁者間／非血縁者移植		36／4	20／5	N.S
前処置	CY+TBI	7	3	
	CA+TBI	1	2	
	BU+CY	24	11	
	BU+VP	1	3	
	BU+VP+CY	3	1	
	CY+TLI	3	3	N.S
移植片対宿主反応病（GVHD）予防				
	CsA+MTX	28	18	
	CsA+mPSL	9	7	
	CsA	1	0	
	FK506	2	0	N.S
移植細胞数（$\times10^8$／kg）				
	3.0以上/3.0未満	29／9	8／16	$P<0.05$

CY：cyclophosphamide,
TBI：total body irradiation,
CA：cytosine arabinoside,
Bu：busulfan,　VP：etoposide,
TLI：total lymph node irradiation,
CsA：ciclosporin A,　MTX：methotrexate,
mPSL：methylpredonisolone

表3　同種骨髄移植後の血小板数回復遅延に影響する因子の解析

(3) 移植後合併症

	症例数（例）		
	非遅延群	遅延群	
移植片対宿主反応病（GVHD）			
急性GVHD(+)／(−)	18／22	10／15	N.S
慢性GVHD(+)／(−)	21／17	10／10	N.S
急性GVHD(grade)			
（Ⅰ－Ⅱ／Ⅲ－Ⅳ）	18／0	5／5	$p<0.05$
肝中心静脈閉塞症(+)/(−)	2／20	5／20	N.S
CMV感染症(+)/(−)	2／20	5／20	N.S
ガンシクロビン投与(+)/(−)	3／19	6／19	N.S

VOD，CMV感染症の合併例，ganciclovir投与例では，遅延例が非遅延例に比べやや多い傾向が見られたものの統計的有意差は認められなかった（表3）。

次に血小板数回復遅延例のうち，血小板数のみ単独で回復遅延していた症例を，移植後60日以内に好中球数1000／μl，網状赤血球数2％に回復

したにもかかわらず血小板数のみが10×10^4／μl以下の症例と定義し，三血球系ともに回復した症例を非遅延群として，両者の間で同様の検討をしたところ，患者の年齢では有意差は認められなかったが，再移植例，移植細胞数3.0×10^8／kg未満，重症GVHD合併例に有意に血小板回復遅延例が多く認められた（表4）。

表4　同種骨髄移植後の血小板数回復遅延に影響する因子の解析

(4)　血小板数単独回復遅延例

	症例数（例）		
	非遅延群	遅延群	
年齢（才） 30以上／30未満	25／11	9／10	N.S
移植回数 初回／再移植	35／ 1	15／ 4	$P<0.05$
移植細胞胞数（$\times10^8$／kg）			
3.0以上／3.0未満	29／ 9	8／16	$P<0.05$
急性GVHD（grade）			
（I－II／III－IV）	16／ 0	3／ 4	$P<0.05$

血小板数単独回復遅延例：19例（回復例：36例）
好中球：移植後60日までに1000／mm³以上
網状赤血球：移植後60日までに2％以上

2　骨髄移植ドナー血小板に対する特異抗体の測定

はじめに抗体量の評価として，陰性コントロールとしてのphosphate-buffered saline（PBS）での平均蛍光強度（mean channel number：MCN）と被検血清でのMCNの差を抗血小板抗体量とした（図2）。

移植前の患者血清中に存在する移植ドナー由来血小板に対する抗血小板抗体量は，血小板数の回復遅延例で，非遅延例に比べ有意に高値を示した（図3）。また，抗血小板抗体量と血小板数の回復日との関係では，両者の間に有意な相関関係が認められ，血小板数の回復日数が長い程，抗体量の多いことが示された（図4）。

3　血中thrombopoietin（TPO）の測定

本法による健常人の血清中TPOレベルは，男性で0.76±0.35 fmol／ml，女性で0.70±0.26 fmol／mlであった。移植直後の血清中TPOレベルは6例全てで高値であり，移植後約20日頃までのnadirの期間中，高値が続いた。非遅延例では，その後血小板数が回復するにつれて血清中TPOレベルは漸減しほぼ正常範囲まで低下した（図5）。

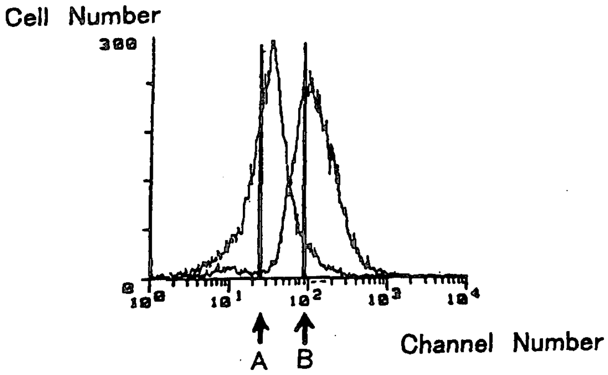

図2　Flow cytometry法による抗血小板抗体の測定法

抗血小板抗体量 ＝ B － A
A：PBSでのmean channel number
B：被検血清でのmean channel number

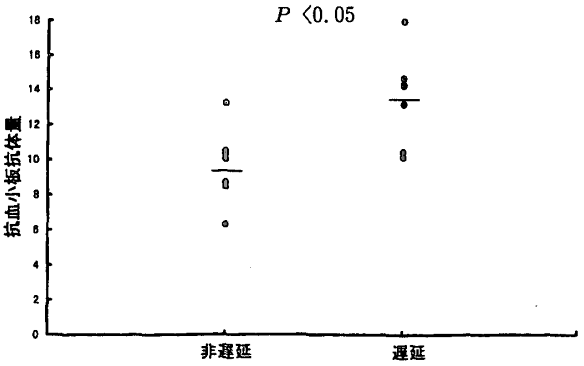

図3　血小板回復遅延群，非遅延群における移植前の抗血小板抗体量

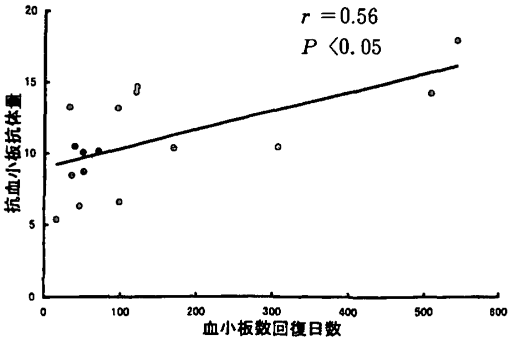

図4　血小板回復日数と移植前の抗血小板抗体量

しかし，血小板数の回復の遅延例では血清中TPOレベルは高値が続いていた（図6）。血小板数との関連について，血小板数の回復遅延例，非遅延で分けてみると，非遅延例では有意な相関関係が認められたのに対し，遅延群では相関関係は認められなかった（図7）。

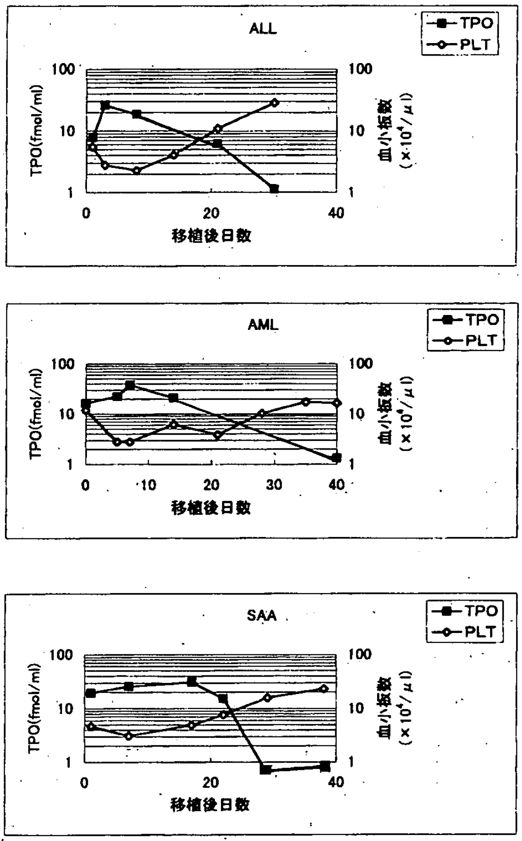

図5　非遅延例における同種骨髄移植後の血小板と血中TPOの推移

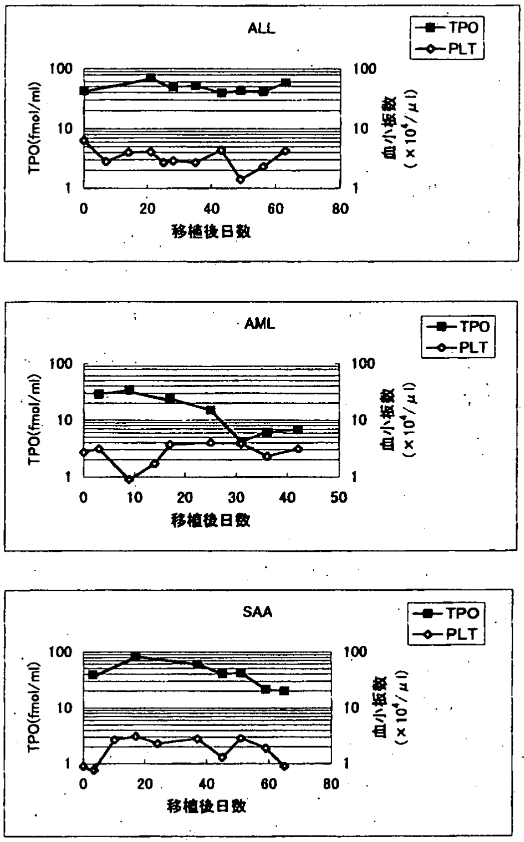

図6　遅延例における同種骨髄移植後の血小板と血中TPOの推移

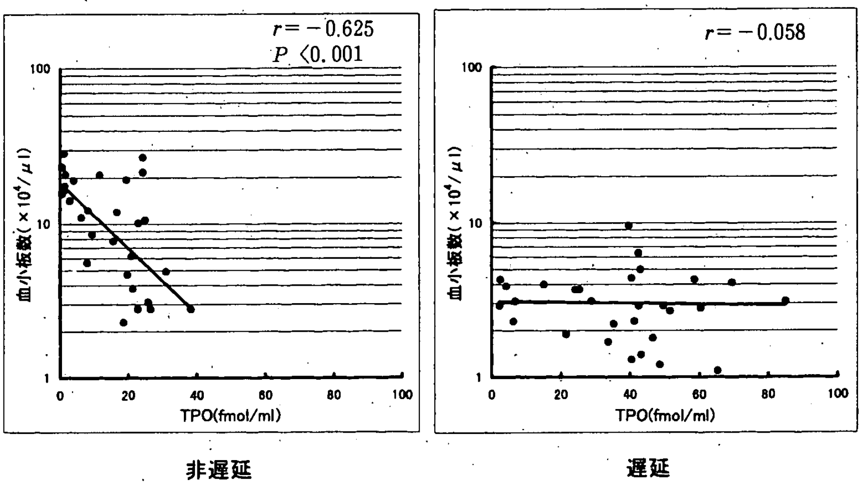

図7　同種骨髄移植後の血小板数と血中トロンボポエチン（TPO）

Ⅳ. 考　察

造血器腫瘍に対する同種骨髄移植は広く行われているが，まだ十分満足の行く成績が得られていない。これまで，疾患の種類，病期，移植後の合併症などが成績に関連すると言われているが，本研究の結果，同種骨髄移植後血小板数の回復が遅延する症例は非遅延例に比べ，生存率が低く，予後不良であることが明らかとなった。血小板数の回復遅延は，臨床的にも白血球数や網状赤血球数の回復遅延例に比べ，33%と比較的高い頻度であり，これはFirst ら[5] の，同種骨髄移植後の血

小板数回復単独遅延症例に関する報告での頻度(37%)とほぼ同程度である。5年生存率は35%であり(非遅延例:60%), Firstらの21%(非遅延例:67%)という成績同様,血小板数回復遅延例は非遅延例に比べ有意に低い結果であった。死因として,血小板数回復遅延にもかかわらず出血性合併症による死亡は少なかった。Firstらの検討では間質性肺炎による死亡例が最も多かったが,本研究では白血病再発による腫瘍死が30.7%,間質性肺炎が23%と多く見られたものの非遅延群との間に有意差は認められなかった。非遅延群では認められなかったVODによる死亡が遅延群で23%, graft failureによる死亡が15%認められ,これらの同種骨髄移植後の合併症が遅延群の生存率を低下させた死因と考えられた。

血小板数回復遅延の臨床的背景として, Firstらは前処置(全身照射またはbusulfan)およびgrade Ⅲ以上の重症急性GVHDおよび慢性GVHD合併例に血小板数の回復遅延例が多く見られたとしているが,本研究では,患者の年齢(30歳以上),再移植例,移植細胞数(3.0×10^8/kg未満), grade Ⅲ以上の重症GVHD合併例で有意に血小板数の回復遅延例が多く見られたが,移植前処置の方法,慢性GVHDの合併の有無では有意差は認められなかった。血小板数回復遅延例の定義として, Firstらは好中球数1000/μl,網状赤血球数2%以上に回復したにもかかわらず,移植後40日を経過しても血小板数が10×10^4/μlに満たない症例と定義している点で,本研究と異なっている。本研究で対象にした76例では,移植後40日で血小板数が10×10^4/μlに以上に回復する症例は少なく,血小板数の回復の中央値は59日であり, Firstらの定義に基づいた比較検討では有意差が見られなかった。また本研究では,前処置の方法で有意差の見られなかった一因として, busulfan+cyclophosphamideで移植を施行した症例が多く,他の方法での症例が少なかったことが考えられる。慢性GVHDは,移植後通常100日を経過してから出現する合併症であり,血小板数の回復に直接影響するとは考えにくいが, Anasettiら[7]の報告のように,自己免疫的な機序で血小板減少が起き血小板数の回復が遅延しているとすると,将来的に,自己免疫的な機序で起こるとされる慢性GVHDが起きやすいことは予想される。本研究で有意差が出なかったことは,症例数が少なかったことと1980年代の症例においては1990年代の症例に比べGVHDの診断について肝生検による組織学的検査が十分に行われていなかったことが影響していると考えられた。

年齢が高いと生理的に骨髄の線維化が起こり造血環境の変化により生着が不良になることがある[6]。本研究で対象とした症例では,白血球や赤血球は移植後回復しており早期の生着不全はみられなかったものの,骨髄における造血環境が,高年齢者においては不良であることが影響した可能性がある。再移植例においても,これまでの化学療法により骨髄の造血環境に影響していることが推察される。移植細胞数が少ない場合も移植骨髄の生着が不良になるが,三血球系のなかでも血小板が影響を受けやすいのかもしれない[13]。

同種骨髄移植後の血小板数回復遅延の機序として,これまでに様々な報告があるが,病態は複雑で一つの原因では説明仕切れないことが多い。Anasettiら[7]は, GVHDの合併に関連し,血小板に対する自己抗体が産生され自己免疫的な機序で血小板が破壊され血小板寿命が短くなり血小板減少が起き,血小板数の回復が遅延するとしている。同様の自己免疫的機序の関与を指摘する報告は多く見られる[14, 15]。しかし, Bierlingら[16]やPanzerら[17]のように,レシピエント由来の,骨髄移植ドナー血小板に対する同種抗体によって移植後3年近くも血小板数回復が遅延した症例の報告も少数見られる。本研究では,血小板数の回復遅延の機序の一つの検討として,移植前のレシピエント血清中に存在する,移植ドナー血小板に対する特異抗体について検討した結果,一部の症例ではドナーの血小板に対する特異抗体の存在が血小板数の回復に関与していることが示唆された。移植を受ける患者は,移植を受ける以前に支持療法として血小板の輸血を受けることが多い。これらの患者では頻回の輸血により,ドナー血小板に対する同種抗体産生が誘導された可能性があると考えられる。Bierlingら[14]の症例のように,移植後の移植細胞とレシピエントの細胞のキメラ状態が関連することも推測される。

近年同定されたTPOは様々な血小板減少を来

す疾患について測定され検討されている[12, 18－20]。しかし骨髄移植例での報告は少なく，同種骨髄移植後の血小板数の回復遅延への関与は不明であることから，本研究では血清中TPOレベルを同種骨髄移植前後で測定し検討した。その結果，移植後血清中TPOレベルは高値であり血小板数の減少している移植後3週間は全例高値を示しており，血小板数回復非遅延例ではその後血小板数の回復とともに血清中TPOレベルはほぼ正常範囲にまで低下したが，血小板数回復遅延例では高値を持続していた。これは，血小板数回復遅延例では TPOの産生は障害されておらず，むしろ促進する機序が働いていることが予想される。TPOの産生調整の機序については，これまでに主に二つの機序が考えられている。Kuterらは，TPO geneの発現は一定でTPOの産生量は一定であり，血小板表面に存在するMpl receptorを介しTPOが吸着されることにより血中のTPOレベルが調整されているとしている。つまり，血小板数が正常範囲内にある時に比べ減少した際には血小板に吸着されるTPOが減少するために遊離したTPOが増え血清中TPOレベルが上昇するというsponge theoryである[21]。一方，TPO geneの発現はerythropoietinや他のサイトカインのようにフィードバック機構により調整されているとする考えもあり，McCartyら[22]は，血小板数によらず肝臓や腎臓でのTPO特異的mRNAレベルはほとんど変化しないが，骨髄や脾臓では血小板数減少時にTPO特異的mRNAレベルは増強することを動物実験にて示している。このほかにも血小板だけでなく骨髄における巨核球の量も関与しているという報告もある[19]。本研究では，血小板数回復非遅延例では血小板数と血清中TPOレベルは逆相関し，血小板数により調整されるというsponge theoryにて説明される。しかし，遅延例においては相関しなかったことから，sponge theoryのみでは説明できず，TPO産生に他の機序が関与していると考えられる。今回検討した血小板数回復遅延例3例ではそれぞれ移植後98日，306日，542日目に血小板数が10×10^4／μl以上に回復したが，血清中TPOレベルは血小板数が10×10^4／μl以下の時期に比べ低下したものの正常範囲よりも高値であった (data not shown)。遅延例3例のうち2例では重症GVHDを併発していた。血小板回復遅延に関与しているとすると，GVHD合併によりTPO産生が促進されていた可能性も考えられた。

最後に同種骨髄移植後の血小板数回復遅延に対する対応についてであるが，病態は複雑で一つの機序での説明は困難であることから，症例毎に治療法を検討していくしかないと思われる。移植後合併症に起因する場合は，その合併症に対する治療を行うべきであり，血小板に対する自己抗体が関与し特発性血小板減少性紫斑病様の機序が関与している場合には，免疫抑制剤の投与，脾摘を検討すべきであろう。同種抗体の関与する症例では，同種抗体の消失するまで対症的に治療していく必要がある。またTPOは，病態に関与していないものの，投与により改善する可能性もあり，今後の臨床治験に期待したい。

V. 結　語

同種骨髄移植後の血小板数の回復遅延に関与する因子について検討した。更に機序に関連し，ドナーの血小板に対する同種抗体，血中thrombopoietinの動態を検討し次の結果を得た。

1　血小板数の回復遅延の頻度は33%であり，5年生存率は35%と，非遅延群(60%)に比べ有意に低く予後不良であった。

2　血小板数の回復が遅延する臨床的背景として，移植時の年齢30歳以上，再移植例，移植細胞数3.0×10^8／μl未満の症例，grade Ⅲ以上の重症の急性移植片対宿主反応病（GVHD）合併がみられることが重要であった。

3　ドナー血小板に対する同種抗体陽性例では血小板数の回復が有意に遷延しており ($P<0.05$)，同種抗体は移植後の血小板数回復遅延の一因であると考えられた。

4　血小板数の回復遅延例では血中TPOの産生は障害されておらず，むしろ亢進していることが明らかになった。

謝 辞

稿を終えるに臨み，本研究に際し，ご指導いただきました千葉大学医学部内科学第二講座吉田尚元教授および斎藤康教授に深く感謝申し上げます。また直接ご指導いただきました千葉大学医学部附属病院輸血部浅井隆善講師，千葉大学医学部内科学第二講座王伯銘助手，ならびに多大なご協力をいただきました千葉大学医学部内科学第二講座血液研究室の諸先生方に深甚の謝意を表します。

SUMMARY

We examined 76 cases who underwent allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT) at Chiba University Hospital from 1986 to 1996, and studied the factors related to the persistent thrombocytopenia after allo-BMT. Persistent thrombocytopenia was defined as platelet counts below $10 \times 10^4 / \mu l$ at day 60 after allo-BMT. The frequency of persistent thrombocytopenia was 33% and 5 year survival was significantly worse than patients without thrombocytopenia ($P < 0.05$). As a clinical back ground, age over 30 years, second BMT or transfused cell counts below 3.0×10^8/kg were thought to be significant factors for persistent thrombocytopenia. Serum thrombopoietin (TPO) levels were higher than normal in patients with persistent thrombocytopenia. TPO generation was thought to be accelerated, and not to be disturbed in these patients. Anti-platelet antibody to donor origin platelet was measured with flow cytometry and recipients with anti-platelet antibody tended to have persistent thrombocytopenia after allo-BMT. We conclude that patients with persistent thrombocytopenia after allo-BMT have a poor prognosis, and that age over 30 years, second BMT, transfused cell count below 3.0×10^8/kg and anti-platelet antibody to donor origin platelet are thought to be significant factors for persistent thrombocytopenia after allo-BMT.

文 献

1) 長尾 大：わが国における造血肝細胞移植例の全国集計．今日の移植 **7**：93-101，1993.

2) 森下剛久，堀部敬三，森島泰雄：移植の成績を左右する主な要因 造血肝細胞移植マニュアル，小寺良尚，斎藤英彦監修 第一版，pp. 7-8，日本医学館，東京，1995.

3) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum FR, Beatty PG, Doney K, McDonald GB, Sanders JE, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED, Witherspoon RP, Lomen P, Hannigan J and Hansen JA: A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. Blood **76**: 1464-1472, 1990.

4) Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, Kersey J and Filipovich A: Treatment of moderate／severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Blood **75**: 1024-1030, 1990.

5) First LR, Smith BR, Lipton J, Nathan DG, Parkman R and Rappeport JM: Isolated thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation: existence of transient and chronic thrombocytopenic syndromes. Blood **65**: 368-374, 1985.

6) 森下剛久，堀部敬三，森島泰雄：骨髄生着不全造血肝細胞移植マニュアル，小寺良尚，斎藤英彦監修 第一版，pp. 251-268，日本医学館，東京，1995.

7) Anasetti C, Rybka W, Sullivan KM, Banaji M and Slichter SJ: Graft-v-host disease is associated with autoimmune-like thrombocytopenia. Blood **73**: 1054-1058, 1989.

8) Verdonck LF, Gijsbert C, Gast D, Heugten HG, Nieuwenhuis HK and Dekker AW: Cytomegalovirus infection causes delayed platelet recovery after bone marrow transplantation. Blood **78**: 844-848, 1991.

9) Worfolk LA and Macpherson BR: The detection of platelet alloantibodies by flow cytometry. Transfusion **31**: 340-344, 1991.

10) Kohler M, Dittmann J, Legler TJ, Lynen R, Humpe A, Riggert J, Neumeyer H, Pies A, Panzer S and Mayr WR: Flow cytometric detection of platelet-reactive antibodies and application in platelet crossmatching. Transfusion **36**: 250-255, 1996.

11) Skogen B, Christiansen D and Husebekk A: Flow cytometric analysis in platelet crossmatching using a platelet suspension immunofluorescence test. Transfusion **35**: 832-836, 1995.

12) Tahara T, Usuki K, Sato H, Ohashi H, Morita H, Thumura H, Matsumoto A, Miyazaki H, Urabe A and Kato T: A sensitive sandwich ELISA for measuring thrombopoietin in human serum: serum thrombopoietin levels in healthy volunteers and in patients with haemopoietic disorders. Br J Haematol **93**: 783-788, 1996.

13) Adams JA, Gordon AA, Jiang YZ, Mac-

donald D, McCarthy DM, Zuiable A, Treleaven J, Powles RL and Barrett AJ: Thrombocytopenia after bone marrow transplantation for leukemia: changes in megakaryocyte growth and growth-promoting activity. Br J Haematol **75**: 195-201, 1990.

14) Bierling P, Cordonnier C, Fromont P, Rodet M, Tanzer J, Vernant JP, Bracq C and Duedari N: Acquired autoimmune thrombocytopenia after allogeneic bone marrow transplantation. Br J Haematol **59**: 643-646, 1985.

15) Minchinton RM and Waters AH: Autoimmune thrombocytopenia and neutropenia after bone marrow transplantation. Blood 66: 752, 1985.

16) Bierling P, Pignon JM, Kuentz M, Mitjavila MT, Fromont P, Barbu V, Goossens M, Duedari N, Vainchenker W and Vernant JP: Thrombocytopenia after bone marrow transplantation caused by a recipient origin Bra allo-antibody: presence of mixed chimerism 3 years after the graft without hematologic relapse. Blood **83**: 274-279, 1994.

17) Panzer S, Kiefel V, Bartram CR, Haas OA, Hinterberger W, Eckhardt CM and Lechner K: Immune thrombocytopenia more than a year after allogeneic marrow transplantation due to antibodies against donor platelets with anti-PlA1 specificity: evidence for a host-derived immune reaction. Br J Haematol **71**: 259-264, 1989.

18) Shimodaira S, Ishida F, Ichikawa N, Tahara T, Kato T, Kodaira H, Ito T, Tanaka E, Sodeyama T, Kiyokawa K and Kitano K: Serum thrombopoietin (c-Mpl ligand) levels in patients with liver cirrhosis. Thromb Haemost **76**: 545-548, 1996.

19) Ichikawa N, Ishida F, Shimodaira S, Tahara T, Kato T and Kitano K: Regulation of serum thrombopoietin levels by platelets and megakaryocytes in patients with aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. Thromb Haemost **76**: 156-160, 1996.

20) Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, Tahara T, Kato T, Tadokoro S, Shiraga M, Honda S, Kanakura Y and Matsuzawa Y: Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol 93: 704-706, 1996.

21) Kuter DJ and Rosenberg RD: The reciprocal relationship of thrombopoietin (c-Mpl ligand) to changes in the platelet mass during busulfan-induced thrombocytopenia in the rabbit. Blood **85**: 2720-2730, 1995.

22) McCarty JM, Sprugel KH, Fox NE, Sabath DE and Kaushansky K: Murine thrombopoietin mRNA levels are modulated by platelet count. Blood **86**: 3668-3675, 1995.