



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

特発性血小板減少性紫斑病

山之内純*

Immune thrombocytopenia

Jun YAMANOUCHI

要約：特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、後天性の血小板減少症で血小板数が10万/ μ L以下と定義され、血小板に対する免疫的な機序が原因とされる。その詳細は①血小板特異的な自己抗体のためであり、②巨核球の成熟障害、血小板産生障害のためであり、③T細胞を介した血小板破壊のためであると考えられている。これらの病因と考えられるメカニズムが患者それぞれで複雑にからみあって、血小板減少をきたす。また、今回のテーマが「自己抗体による出血・血栓」であるため、ITPにおける血小板自己抗体の検出法についてもふれる。血小板自己抗体の主要な標的抗原は血小板膜糖蛋白であるが、ITP患者それぞれで異なり、認識される抗原によって出血症状に違いがあるとの報告がある。そのため、血小板に結合した血小板自己抗体を解析することは重要である。私たちが利用している PakAuto (GTI, Brookfield, WI) assay の成績について、primary ITP と secondary ITP それぞれで紹介する。

Key words: immune thrombocytopenia, platelet autoantibody, PakAuto assay



山之内純

1995年3月
愛媛大学医学部医学科 卒業
2003年3月
愛媛大学大学院医学系研究科
博士課程 修了
2003年6月
アメリカ合衆国Scripps研究所
研究員
2004年7月
カリフォルニア大学
サンディエゴ校 研究員
2005年11月
愛媛大学大学院医学系研究科
血液・免疫・感染症内科学

1. はじめに

特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、後天性の血小板減少症で血小板数が10万/ μ L以下と定義され、血小板の免疫的な破壊が原因とされる¹⁾。本邦における年間発症率は人口10万人当たり1.5~3.3人と推計されている²⁾。成人と小児のどちらにも発症し、小児に1つ目のピーク、20~40歳台(とくに若年女性)に2つ目のピーク、高齢者に3つ目のピークがある。小児の多くは発症後12カ月の間に自然寛解するが、成人ではしばしば慢性の経過をとることから、小児のITPと成人のITPでは病因的に根本的な違いがあるのかもしれない³⁾とも考えられている。

2. ITPの病名と分類

基礎疾患や薬剤などの明らかな原因がなく、血小板の破壊が亢進して、血小板減少をきたす疾患を、特発性血小板減少性紫斑病という病名で呼んでいる。しかし、その病態は血小板に対する自己抗体による免疫的機序での血小板破壊の亢進と巨核球の成熟障害、血小板産生障害であるという理解が進んできたことから、欧米では特発性(idiopathic)よりも免疫性(immune)もしくは自己免疫性(autoimmune)という表現が用いられてきた^{4,5)}。さらに、本邦においても2009年にITPに関する用語や治療効果判定を標準化する目的で編成された国際作業部会(International Working Group: IWG)からの発表を受け、immune thrombocytopenia との呼び名の理解は進んでいる。その内容としては、血小板減少をきたしうる明らかな原因や疾患は存在しないという意味で idiopathic の代わりに primary を用い、また、紫斑が認められない症例も多く存在することから purpura の表

*責任者連絡先：

愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
Tel: 089-960-5296, Fax: 089-960-5299
E-mail: yamanouc@m.ehime-u.ac.jp

現を病名から削除し、ITP という略語は広く用いられているため ITP の略語は残して、primary immune thrombocytopenia という病名を用いることを IWG は提唱した¹⁾。

さらに、ITP の罹病期間による分類として、従来、発症から 6 カ月以内に改善する ITP を急性 ITP、6 カ月以上持続するものを慢性 ITP と呼んできたが、発症時には 6 カ月以内に改善するかどうかを予測することは不可能であり、また、とくに小児においては発症後 12 カ月の間に自然寛解する例も多いことから、急性 ITP という表現は用いず、診断されてから 3 カ月以内の症例を「新規発症 (newly diagnosed) ITP」、診断されてから 3~12 カ月の間、血小板減少が持続する症例を「持続性 (persistent) ITP」、12 カ月以上血小板減少が持続する症例を「慢性 (chronic) ITP」と分類するとされた。

その他、ITP の成因による分類として、従来の ITP に当たる血小板減少をきたしうる基礎疾患や薬剤などの明らかな原因がない場合を「primary ITP」と呼び、一方、基礎疾患や薬剤に起因する免疫性血小板減少症を「secondary ITP」と呼ぶとされた。全身性エリテマトーデスや関節リウマチなどの自己免疫疾患、HIV 感染症、H. pylori 感染や免疫不全症候群の一部が secondary ITP の原因と考えられている。なお、成人 ITP の多く、80%以上が primary ITP である⁶⁾。

ちなみに、ITP の重症度による分類としては、ITP の重症度 (軽症 mild, 中等症 moderate, 重症 severe) は血小板数によって判断されることが多かったが、重症 severe との表現は、あくまで臨床的に重要な出血を伴う場合に限定すべきであると考えられた。そのため、重症 severe とは治療が必要な出血症状を呈する場合、もしくは新たな出血症状のために治療の追加が必要となる場合を意味する。

3. ITP の病態生理

Primary ITP は後天性の免疫疾患であり、血小板減少の原因は①血小板特異的な自己抗体のためであり⁷⁾、②巨核球の成熟障害、血小板産生障害のためであり⁸⁾、③ T 細胞を介した血小板破壊のためである⁹⁾と考えられている。これらの病因のメカニズムが患者それぞれで複雑にからみあって、血小板減少

をきたす。

血小板の寿命は健常人において 8~10 日であるが、ITP 患者では血小板の寿命は正常の 1/10 以下に短縮している¹⁰⁾。

1) 血小板特異的な自己抗体

1951 年、Harrington らは、彼自身も含めた健常人に ITP 患者の全血もしくは血漿を静注すると一過性に血小板減少が 61.5% で起こったことより、ITP の原因が血漿中の血小板減少因子であることを初めて報告した¹¹⁾。その後、この血小板減少因子が IgG 分画であることが証明された⁷⁾。また、ITP 患者が、非寛解の状態で分娩すると、おおよそ半数の新生児は一過性に血小板減少をきたす。これは母親の血漿中の血小板減少因子が胎盤を通過して作用することを推測させ、血小板減少は 1~数カ月持続するため、この血小板減少因子は血中にかかなり長くとどまる物質であることが想定され、この期間はおおよそ IgG の血中寿命に一致すると考えられていた。確かに、ITP 患者の約 60% は、血小板特異的な IgG 抗体を有するとされる¹²⁾。

血小板自己抗体の標的抗原については、1982 年 van Leeuwen らが 42 例の ITP 患者の血小板より自己抗体を解離し解析したところ、35 例において血小板自己抗体は健常人の血小板と結合するが、血小板無力症患者の血小板とは結合しないことを示した¹³⁾。血小板無力症では血小板膜糖蛋白 (Glycoprotein: GP) IIb/IIIa が欠損していることから、この GPIIb/IIIa が血小板自己抗体の主要な標的抗原であることを示唆する結果であった。その後、血小板表面には GPIIb/IIIa だけではなく、種々の血小板膜糖蛋白 (GPIa/IIa, GPIc/IIa, GPIb/IX, GPV, GPVI など) が存在することが明らかにされ¹⁴⁾、これらの血小板膜糖蛋白も標的抗原であることが報告されている¹⁵⁾。その後、どの血小板膜糖蛋白が標的抗原であるかを検出する方法として、標的抗原をモノクローナル抗体で捕捉し ELISA で検出する MAIPA 法 (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigen)¹⁶⁾ や MACE 法 (modified antigen capture ELISA)¹⁷⁾ などが開発された。これらの方法により、ITP の血小板自己抗体は主として GPIIb/IIIa あるいは GPIb/IX を標的としていることが明らかにされた¹⁸⁾。これらの抗原は血小板と巨核球に特異的に発現している。血小板

自己抗体が検出されるのは ITP の約 60% の症例であるが、そのうちの 68% に GPIIb/IIIa に対する抗体が、18% に GPIb/IX に対する抗体が、15% にその両方の抗体が検出されたと報告されている¹²⁾。

血小板自己抗体によって認識される抗原によって、ITP の出血症状に違いがあるとの報告がある¹²⁾。このことはマウスの実験でも確認されており、血小板クリアランスの違いのためであったり¹⁹⁾、巨核球の血小板産生を阻害する違いのためであったり²⁰⁾、血小板アポトーシスを助長する違いのためである²¹⁾と考えられている。加えて、血小板自己抗体の存在が血栓症のリスクを増加させるかもしれないとの報告もある^{22, 23)}。

前述した Harrington らの結果は患者の血清(もしくは血漿)中の抗体が重要であることを示唆しているが、ITP においては血小板自己抗体の大部分が患者血小板に結合している。そのため、血清中には親和性の弱い抗体しか存在していないとも考えられる。実際、血清中の抗体よりも血小板に結合した抗体の方が検出率は高く、治療により血小板数が増加すると血小板に結合した抗体は減少するが、血清中の抗体はほとんど変化しないとの報告がある¹⁷⁾。さらに、血清中の抗体と血小板に結合した抗体は必ずしも同じではない。これらの結果からは血清中の抗体よりも血小板に結合した抗体の方が ITP の病態と関連しており、血小板破壊に主要な役割を果たしていると考えられる。そのため、血小板に結合した血小板自己抗体を解析することが重要であると考えられる。

ITP では血小板に血小板自己抗体が結合しており、自己抗体が結合した血小板は脾臓などの網内系でマクロファージなどに存在する免疫グロブリンの Fc 部分に対する受容体を介して捕捉され、破壊され、その結果として血小板減少をきたす。また、血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa や GPIb/IX などの標的抗原は抗原提示細胞であるマクロファージによりプロセッシングを受け、その HLA 上に表出され、抗体産生を誘導する。このように ITP では、脾臓が主な血小板破壊部位であるとともに、血小板自己抗体産生部位である⁴⁾。

従来から ITP の治療は、これらの病態に即して、網内系における血小板貪食の抑制および血小板自己

抗体産生の抑制を目的に副腎皮質ステロイドホルモンを中心とした免疫抑制薬、血小板が貪食される場所の除去を主な目的とした脾摘、血小板を破壊する細胞の働きを抑えるとともに、血小板自己抗体を減らすことを目的とした大量 γ グロブリン療法が行われている。

2) 巨核球の成熟・血小板産生障害

血小板産生の低下は多くの ITP 患者で観察される。ITP 患者の骨髄では血小板を豊富に持つ成熟巨核球の比率が減少し、未熟な巨核球の比率が増加している。また、巨核球の成熟障害があることが形態的に観察される。これは、血小板自己抗体が血小板だけではなく骨髄中の巨核球にも作用することで、巨核球の成熟障害をきたし、血小板産生を抑制していることが明らかにされている²⁴⁾。確かに、血小板回転率を解析すると、76% の ITP 患者では血小板の回転率は亢進しておらず正常～低下している²⁵⁾。また、ITP 患者の血清を加えた細胞培養では、異常なアポトーシスや巨核球増殖の障害が観察される^{26, 27)}。その上、ITP 患者での血清(血漿)TPO レベルはごくわずかに上昇しているのみである²⁸⁾。

この、ITP 患者では血小板が減少しているにもかかわらず、血清(血漿)TPO 濃度の上昇がみられない点に注目して開発されたのが、血小板増加作用を発揮しうる TPO 受容体作動薬である。2010 年には経口 TPO 受容体作動薬としてエルトロンボパグが、2011 年には注射薬の TPO 受容体作動薬としてロミプロスチムが本邦でも承認され、現在、臨床の現場で難治性 ITP 患者に大きな福音をもたらしている。

3) T 細胞を介した血小板の破壊

血小板自己抗体を持たない患者の中には、血小板を破壊に導く異常な T 細胞が存在している症例もある²⁹⁾。細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞は複数例の ITP 患者で見つかっており³⁰⁾、直接血小板を破壊するとともに骨髄中にも存在して巨核球の血小板産生を抑える³¹⁾。加えて、ITP 患者の中には、制御性 T 細胞の減少や異常なサイトカインプロファイルが観察されることがある^{32, 33)}。

私たちは、樹状細胞や T 細胞と血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の相互作用に着目し、ITP 患者から GPIIb を認識する T 細胞株を樹立した。その T 細胞には、ヘルパー活性を有する CD4 陽性 T 細胞と細胞傷害

活性を有する CD8 陽性 T 細胞が存在していた。とくに、CD8 陽性 T 細胞クローンを樹立できた ITP 患者では骨髓中の巨核球増加が乏しいという特徴があったことから、このような患者では細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞が血小板・巨核球を標的として破壊している可能性が考えられた³⁴⁾。すなわち、ITP の発症機序として、前述した血小板自己抗体による血小板破壊機序に加えて、細胞傷害性 T 細胞による血小板破壊機序が関与していることもある。

4) その他

さらに、最近の研究では、血小板数の減少や血小板クリアランスの助長の付加的なメカニズムとして、肝臓での Ashwell-Morrell receptor (AMR) システムの役割に焦点が当てられている³⁵⁾。通常、長く循環している血小板はその表面にあるシアル酸が徐々に消失していく³⁶⁾。シアル酸が消失した血小板は AMR によって認識され、循環から排除される。AMR によるこのクリアランスは TPO mRNA の産生を導く³⁷⁾。シアル酸の表面発現は内在しているシアリターゼによって制御されている³⁸⁾。これらの機構はウイルス感染症治療でターゲットとして利用されている。例えば、インフルエンザを治療する目的で開発されたシアリターゼ、oseltamivir phosphate でもこの機序が観察されるため、このシアリターゼを使って ITP における血小板クリアランスを解明する研究が進められている³⁹⁻⁴¹⁾。

4. ITP における血小板自己抗体の検出方法

今回のテーマが「自己抗体による出血・血栓」であるため、ITP における血小板自己抗体の検出法についても述べておく。病態生理の項でも述べたように、血小板自己抗体が結合する血小板膜糖蛋白を明らかにするため、標的抗原をモノクローナル抗体で捕捉し ELISA で検出する MAIPA 法や MACE 法などが開発されている。

私たちは、血小板自己抗体が結合する血小板膜糖蛋白を明らかにする目的で市販されているキット製品の PakAuto (GTI, Brookfield, WI) assay を利用している。このアッセイでは、直接血小板に結合している GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa に対する自己抗体を検出できる上に、患者の血清もしくは血漿中の自

己抗体も検出できる。Davoren らは、このアッセイを用いて、216 人の ITP 患者で 114 人 (53%) に血小板に結合した自己抗体を検出できたと報告している⁴²⁾。そのうちの 61% で GPIIb/IIIa, GPIb/IX, GPIa/IIa それぞれ 3 つの抗原に対する自己抗体を検出し、18% は 2 つの抗原に対する抗体を、21% は単独の抗原に対する抗体を検出している。最も多く検出したのは、GPIIb/IIIa に対する自己抗体で 83% であり、次いで GPIa/IIa は 82%、GPIb/IX は 74% であった。私たちの解析では、20 人の primary ITP 患者で 16 人に血小板自己抗体を検出し、7 人は 3 つすべての抗原に対する抗体を、5 人は 2 つの抗原に対する抗体を、4 人は単独の抗原に対する抗体を検出している。GPIIb/IIIa は 15 人で、GPIa/IIa は 12 人で、GPIb/IX は 8 人で検出している。このアッセイを用いた同様の結果はいくつかの施設から報告されている^{43,44)}。

また、Secondary ITP における自己抗体の検出にもこのアッセイは利用できる。以前、私たちは、重篤な出血傾向を示した原発性マクログロブリン血症の患者で PakAuto assay を用いて、患者 IgM が血小板の GPIb/IX に結合することを証明した。簡単にその内容を紹介する。症例は 68 歳の男性で、1 週間前から持続する紫斑と血尿を主訴に近医を受診したところ、汎血球減少を指摘され、精査加療目的で当科を紹介受診した。WBC 1,400/ μ L, RBC 213 万/ μ L, Hb 5.3 g/dL, Ht 17.4%, PLT 0.6 万/ μ L と汎血球減少を認めた。IgM が 1,980 mg/dL と高値であり、蛋白電気泳動で M 蛋白を認めた。骨髓では、小型のリンパ球を 44% 認めた。このリンパ球の表面マーカーは CD19, CD20 陽性であった。以上より、原発性マクログロブリン血症と診断した。血小板減少と血尿に対して、血小板輸血を行ったが、血小板数の増加は認めなかった。この患者の血小板減少は原発性マクログロブリン血症による汎血球減少のためだけとは考えにくく、患者 IgM が血小板に結合することで ITP の病態を起こしているのではないかと考えた。そのため、まず、健常人の洗浄血小板を作成し、患者血清と混合した後、フローサイトメーターで IgM が正常血小板に結合することを確認した。次いで、PakAuto assay を用いて、患者 IgM がどの GP に結合するかを検討し (図 1)、その後、患者 IgM が結合した血小板の血小板凝集能について検討した。その結

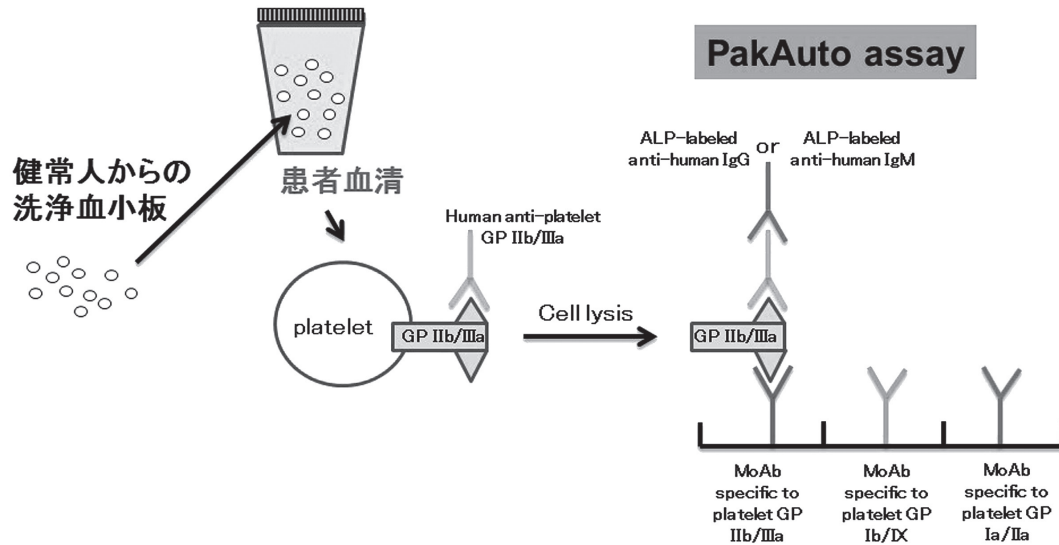


図1 患者IgMは血小板のどの血小板膜糖蛋白に結合するか？

健康人の洗浄血小板を作製し、患者血清と混合すると、患者の血小板自己抗体は例えば GPIIb/IIIa を認識し結合する。その後、細胞溶解を行い、GPIIb/IIIa、GPIb/IX、GPIa/IIa に特異的な抗体を敷いてあるプレートに加えると、例えば自己抗体が結合した GPIIb/IIIa は GPIIb/IIIa 抗体を敷いたプレートにのみ結合する。それを ALP でラベルした二次抗体で自己抗体を認識させることで検出できる。

果、患者 IgM が血小板の GPIb/IX に結合することがわかり、そのため ITP の病態となり、血小板数が減少するとともに、血小板機能を低下させて、重篤な出血傾向をきたしたと考察した⁴⁵⁾。また、バンコマイシン依存性抗血小板抗体を証明した症例報告においても、PakAuto assay を用いて、この薬剤起因性の血小板自己抗体が血小板の GPIb/IX に結合したことを証明した⁴⁶⁾。

5. おわりに

特発性血小板減少性紫斑病の一つの病態は血小板自己抗体が関与して、血小板減少をきたしている。最近の研究では、それだけではなく、様々な機序が働いて、血小板減少をきたしていると考えられるようになってきた。今後、さらに研究がすすみ、ITP の病態が解明されるとともに、新たな治療法が開発され、ITP 患者に治療の選択肢が増えることを期待する。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益

相反なし

文献

- 1) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Cines DB, Chong BH, Cooper N, Godeau B, Lechner K, Mazzucconi MG, McMillan R, Sanz MA, Imbach P, Blanchette V, Kühne T, Ruggeri M, George JN: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* **113**: 2386–2393, 2009.
- 2) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, Tomiyama Y, Murata M: Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol* **93**: 329–335, 2011.
- 3) Schulze H, Gaedicke G: Immune thrombocytopenia in children and adults: what's the same, what's different? *Haematologica* **96**: 1739–1741, 2011.
- 4) Cines DB, Blanchette VS: Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* **346**: 995–1008, 2002.
- 5) McMillan R: The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* **44**: S3–S11, 2007.
- 6) Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET: The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood* **113**: 6511–6521, 2009.
- 7) Shulman NR, Marder VJ, Weinrach RS: Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. *Physiologic, sero-*

- logic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* **124**: 499–542, 1965.
- 8) Khodadi E, Asnafi AA, Shahrabi S, Shahjahani M, Saki N: Bone marrow niche in immune thrombocytopenia: a focus on megakaryopoiesis. *Ann Hematol* **95**: 1765–1776, 2016.
 - 9) Olsson B, Andersson PO, Jernäs M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, Wadenvik H: T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med* **9**: 1123–1124, 2003.
 - 10) Todorović-Tirnanic M, Rolović Z, Obradović V, Bosnjaković V: Determining the lifespan of platelets labelled with ¹¹¹In oxinate—first results. *Med Pregl* **46 Suppl 1**: 97–99, 1993.
 - 11) Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV: Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* **38**: 1–10, 1951.
 - 12) McMillan R, Wang L, Tani P: Prospective evaluation of the immunobead assay for the diagnosis of adult chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *J Thromb Haemost* **1**: 485–491, 2003.
 - 13) van Leeuwen EF, van der Ven JT, Engelfriet CP, von dem Borne AE: Specificity of autoantibodies in autoimmune thrombocytopenia. *Blood* **59**: 23–26, 1982.
 - 14) Xu XR, Carrim N, Neves MA, McKeown T, Stratton TW, Coelho RM, Lei X, Chen P, Xu J, Dai X, Li BX, Ni H: Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J* **14**: 29, 2016.
 - 15) Metzner K, Bauer J, Ponzi H, Ujchich A, Curtis BR: Detection and identification of platelet antibodies using a sensitive multiplex assay system-platelet antibody bead array. *Transfusion* **57**: 1724–1733, 2017.
 - 16) Kiefel V, Santoso S, Weisheit M, Müller-Eckhardt C: Monoclonal antibody—specific immobilization of platelet antigens (MAIPA): a new tool for the identification of platelet-reactive antibodies. *Blood* **70**: 1722–1726, 1987.
 - 17) Ishida F, Saji H, Maruya E, Furihata K: Human platelet-specific antigen, Siba, is associated with the molecular weight polymorphism of glycoprotein Ib alpha. *Blood* **78**: 1722–1729, 1991.
 - 18) Tomiyama Y, Kosugi S: Autoantigenic epitopes on platelet glycoproteins. *Int J Hematol* **81**: 100–105, 2005.
 - 19) Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebrandt K, Gessner JE, Zirngibl H: Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. *Blood* **96**: 2520–2527, 2000.
 - 20) Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, Schwartz MR, Imfeld KL, Buzby JS, Nugent DJ: Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* **102**: 887–895, 2003.
 - 21) Leytin V, Mykhaylov S, Starkey AF, Allen DJ, Lau H, Ni H, Semple JW, Lazarus AH, Freedman J: Intravenous immunoglobulin inhibits anti-glycoprotein IIb-induced platelet apoptosis in a murine model of immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* **133**: 78–82, 2006.
 - 22) Boylan B, Chen H, Rathore V, Paddock C, Salacz M, Friedman KD, Curtis BR, Stapleton M, Newman DK, Kahn ML, Newman PJ: Anti-GPVI-associated ITP: an acquired platelet disorder caused by autoantibody-mediated clearance of the GPVI/FcRgamma-chain complex from the human platelet surface. *Blood* **104**: 1350–1355, 2004.
 - 23) Sarpatwari A, Bennett D, Logie JW, Shukla A, Beach KJ, Newland AC, Sanderson S, Provan D: Thromboembolic events among adult patients with primary immune thrombocytopenia in the United Kingdom General Practice Research Database. *Haematologica* **95**: 1167–1175, 2010.
 - 24) McMillan R, Nugent D: The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis. *Int J Hematol* **81**: 94–99, 2005.
 - 25) Louwes H, Zeinali Lathori OA, Vellenga E, de Wolf JT: Platelet kinetic studies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* **106**: 430–434, 1999.
 - 26) Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ: Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *Br J Haematol* **146**: 585–596, 2009.
 - 27) Malara A, Abbonante V, Di Buduo CA, Tozzi L, Currao M, Balduini A: The secret life of a megakaryocyte: emerging roles in bone marrow homeostasis control. *Cell Mol Life Sci* **72**: 1517–1536, 2015.
 - 28) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y: Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycofalcin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* **115**: 656–664, 2001.
 - 29) Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y: Autoreactive T cells to platelet GPIIb-IIIa in immune thrombocytopenic purpura. Role in production of anti-platelet autoantibody. *J Clin Invest* **102**: 1393–1402, 1998.
 - 30) Qiu J, Liu X, Li X, Zhang X, Han P, Zhou H, Shao L, Hou Y, Min Y, Kong Z, Wang Y, Wei Y, Liu X, Ni H, Peng J, Hou M: CD8(+) T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia. *Sci Rep* **6**: 27445, 2016.
 - 31) Olsson B, Ridell B, Carlsson L, Jacobsson S, Wadenvik H: Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* **112**: 1078–1084, 2008.
 - 32) Rocha AM, Souza C, Rocha GA, de Melo FF, Clementino NC, Marino MC, Bozzi A, Silva ML, Martins Filho OA, Queiroz DM: The levels of IL-17A and of the cytokines involved in Th17 cell commitment are increased in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Haematologica* **96**: 1560–1564, 2011.
 - 33) Baeten DL, Kuchroo VK: How Cytokine networks fuel inflammation: Interleukin-17 and a tale of two autoimmune diseases. *Nat Med* **19**: 824–825, 2013.
 - 34) Yamanouchi J, Hato T, Tamura T, Fujita S, Yasukawa M: Identification of an epitope on glycoprotein IIb-IIIa that is recognized by HLA-DRB1*0405-restricted CD4+ ‘superior’ T cells from a patient with immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* **2**: 348–350, 2004.
 - 35) Hoffmeister KM: The role of lectins and glycans in platelet clearance. *J Thromb Haemost* **9 Suppl 1**: 35–43, 2011.

- 36) Rumjantseva V, Hoffmeister KM: Novel and unexpected clearance mechanisms for cold platelets. *Transfus Apher Sci* **42**: 63–70, 2010.
- 37) Hoffmeister KM, Falet H: Platelet clearance by the hepatic Ashwell-Morrell receptor: mechanisms and biological significance. *Thromb Res* **141 Suppl 2**: S68–72, 2016.
- 38) Jansen AJ, Josefsson EC, Rumjantseva V, Liu QP, Falet H, Bergmeier W, Cifuni SM, Sackstein R, von Andrian UH, Wagner DD, Hartwig JH, Hoffmeister KM: Desialylation accelerates platelet clearance after refrigeration and initiates GPIb α metalloproteinase-mediated cleavage in mice. *Blood* **119**: 1263–1273, 2012.
- 39) Jansen AJ, Peng J, Zhao HG, Hou M, Ni H: Sialidase inhibition to increase platelet counts: A new treatment option for thrombocytopenia. *Am J Hematol* **90**: E94–95, 2015.
- 40) Alioglu B, Tasar A, Ozen C, Selver B, Dallar Y: An experience of oseltamivir phosphate (tamifluTM) in a pediatric patient with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *Pathophysiol Haemost Thromb* **37**: 55–58, 2010.
- 41) Shao L, Wu Y, Zhou H, Qin P, Ni H, Peng J, Hou M: Successful treatment with oseltamivir phosphate in a patient with chronic immune thrombocytopenia positive for anti-GPIb/IX autoantibody. *Platelets* **26**: 495–497, 2015.
- 42) Davoren A, Bussel J, Curtis BR, Moghaddam M, Aster RH, McFarland JG: Prospective evaluation of a new platelet glycoprotein (GP)-specific assay (PakAuto) in the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia (AITP). *Am J Hematol* **78**: 193–197, 2005.
- 43) Go RS, Johnston KL, Bruden KC: The association between platelet autoantibody specificity and response to intravenous immunoglobulin G in the treatment of patients with immune thrombocytopenia. *Haematologica* **92**: 283–284, 2007.
- 44) Zhou XL, Yan S, Li Q, Li P, Zhou ZP, Yang RC: [A novel diagnostic measure of platelet-specific antibody in immune thrombocytopenia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* **33**: 200–203, 2012.
- 45) Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIb/IX monoclonal IgM antibody. *Ann Hematol* **93**: 711–712, 2014.
- 46) Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M: Vancomycin-induced Immune Thrombocytopenia Proven by the Detection of Vancomycin-dependent Anti-platelet Antibody with Flow Cytometry. *Intern Med* **55**: 3035–3038, 2016.