

特発性血小板減少性紫斑病に対する Helicobacter pylori 除菌療法の有用性の検討

たか はし つとむ ま にわ やす ひさ つ むら ひろ と
高 橋 勉^{1,2)} 馬 庭 泰 久²⁾ 津 村 弘 人³⁾
いし くら ひろ と やま ぐち しゅう へい
石 倉 浩 人³⁾ 山 口 修 平¹⁾

キーワード：特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), Helicobacter pylori, 除菌療法

要 旨

近年、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する Helicobacter pylori 除菌療法の有用性が多数報告されている。2002年4月から2005年3月まで益田赤十字病院内科に受診した慢性 ITP 患者12例の HP 感染の有無、除菌療法の効果について検討したので報告する。12例中11例が HP 陽性で全例3剤併用療法 (LPZ+AMPC+CAM) にて除菌療法を施行した。除菌療法による血小板増加効果評価可能9例中8例で除菌が成功し、8例中7例で除菌後に有意な血小板増加効果を認め、全奏効率87.5%と良好な治療効果を認めた。これらの症例はステロイド療法や脾摘などの既治療抵抗例であった。長期間の観察 (平均観察期間34.7ヶ月) によっても全例が寛解状態を維持しており、HP 除菌療法によって一部の患者は治癒が得られることが期待される。

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) は薬剤等の原因や基礎疾患が明らかでないにもかかわらず、血小板の破壊が亢進し、血小板減少をきたす後天性疾患である。主体となる血小板破壊の機序は血小板に対する自己抗体を介した免疫反応によることから、自己免疫疾患として把握されてい

る¹⁾。Helicobacter pylori (以下 HP) は、消化性潰瘍、慢性萎縮性胃炎、胃癌、胃 MALT リンパ腫の病因としての関連が確認されている。HP は胃粘膜局所に強い免疫反応を惹起し、種々の炎症性サイトカインや抗胃粘膜細胞自己抗体の産生を介して胃粘膜障害を引き起こすものと考えられているが、一方で HP が慢性蕁麻疹や冠動脈疾患などの消化器疾患以外の疾患との関連も報告されている²⁾。近年 ITP に対する除菌療法の有用性を示す報告が内外から相次いでおり、益田赤十字病院内科において診療した ITP 患者に対して HP 除菌療法を行い、良好な結果を得たので報告する。

Tsutomu TAKAHASHI et al.

1) 島根大学医学部内科学第3 2) 益田赤十字病院内科

3) 島根大学医学部附属病院腫瘍科

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

対 象

2001年12月から2005年3月まで益田赤十字病院内科を受診したITP患者12例。

方 法

HP感染の判定は内視鏡下胃粘膜生検による迅速ウレアーゼ法，尿素呼気試験あるいは血中抗HP抗体のいずれかが単独，もしくは2つ以上の検査法で陽性と判定された場合，HP陽性例と判定した。除菌療法はLansoprazole 60 mg/日，Amoxicillin 1,500 mg/日，Clarithromycin 400 mg/日あるいは800 mg/日による3剤併用療法を7日間行った。除菌効果判定は除菌療法開始後6週間以降に尿素呼気試験にて判定した。血液学的効果判定基準はFujimuraらの報告³⁾を参考に血小板数が10,000/ μ l未満で除菌後治療前の3倍以上増加した例，血小板数が10,000/ μ l以上30,000/ μ l未満で除菌後50,000/ μ l以上に増加し

た例，血小板数が30,000/ μ l以上100,000/ μ l未満で除菌後に除菌前の平均値から30,000/ μ l以上に増加した例を奏効例と判定し，該当しない例は無効例と判定した。奏効例のうち最終観察時点で他治療なく血小板数が150,000/ μ l未満であれば部分寛解，血小板数が150,000/ μ l以上であれば完全寛解と判定した。全例検査，治療に先立ち文書で同意を得た。

結 果

対象患者の一覧を表1に示す。

・患者背景

対象患者は12例で男性3例，女性9例であった。患者平均年齢は59.5歳(28-80)であった。ステロイドホルモンや摘脾など施行されていた既治療例が9例，未治療例が3例であった。

・HP陽性率

12例中11例がHP陽性と判定され，HP陽性率は91.7%であった。

表1. 対象患者の背景，治療効果

症例	年齢	性	合併症	併用療法	既往療法	診断から 除菌まで	観察期間	除菌判定	血小板数($\times 10^3/\mu$ l)		血液学的 効果判定	奏効まで の期間	併用療法
									除菌前	最終観察時			
HP陽性例													
評価可能例													
除菌成功例													
Case1	73	M	なし	なし	摘脾，Vincristine 大量ビタミンC	26ヶ月	55ヶ月	成功	1	28.2	完全寛解	9ヶ月	なし
Case2	69	M	なし	ステロイド 漢方薬	摘脾	37ヶ月	32ヶ月	成功	1.9	12.7	部分寛解	3ヶ月	中止
Case3	52	M	Basedow病	なし	ステロイド，摘脾	146ヶ月	47ヶ月	成功	5.1	19.3	完全寛解	1ヶ月	なし
Case4	69	F	Basedow病	ステロイド	ステロイド	11ヶ月	48ヶ月	成功	8.5	12.6	部分寛解	8ヶ月	なし
Case5	74	F	なし	ステロイド 漢方薬	摘脾	61ヶ月	51ヶ月	成功	4.3	22.7	完全寛解	1ヶ月	中止
Case6	80	F	なし	なし	なし	15日	29ヶ月	成功	4.2	13.5	部分寛解	1ヶ月	なし
Case7	32	F	なし	なし	なし	15ヶ月	10ヶ月	失敗再除菌	4.8	11.3	部分寛解	1ヶ月	なし
Case8	66	F	血尿(原因不明)	なし	なし	5ヶ月	8ヶ月	成功	9.7	7.4	無効		なし
除菌失敗例													
Case9	61	F	なし	ダナゾール 漢方薬	ステロイド	32ヶ月	32ヶ月	失敗	7.1	20.8	完全寛解	1ヶ月	中止
評価不能例													
Case10	28	F	薬因子インヒビター 症候群	ステロイド	Cyclophosphamide	63ヶ月	37ヶ月	成功	6.4	13.5			続行
Case11	51	F	なし	ステロイド	ステロイド	2日	34ヶ月	成功	6.9	22			中止
HP陰性例													
Case12	46	F	混合性結合組織病	ステロイド	ステロイド				1.6	16.4			続行

• 除菌成功率

HP 陽性11例全例に除菌療法を施行した。9例が初回治療で除菌成功と判定され初回除菌成功率は81.8%であった。初回除菌失敗2例中1例はメトロダゾールを使用して再除菌を施行し3ヶ月後にUBT 施行し除菌成功と判定した。2次除菌の結果も総合すると除菌成功率は90.9%であった。

• 血液学的効果

除菌療法を施行した11例中除菌療法施行前後で他の治療薬を追加, 変更していた症例が2例あり, これらの症例は除菌療法そのものの血小板増加効果が評価困難と考えられ, 血液学的効果評価対象外とした。残り9例は併用治療がない, あるいは治療法を変更しておらず, 除菌療法による血小板増加効果が評価可能と考えられた。評価可能例の平均観察期間は34.7ヶ月であり, 評価可能例中初回除菌が成功した7例の最終観察時点にお

る血小板増加効果は完全寛解3例, 部分寛解3例, 無効1例であった。一方, 評価可能例中初回除菌に失敗した2例中1例(症例7)は1ヶ月後に部分寛解となったが, 再び血小板が減少傾向となったため再除菌を試みたところ再度血小板増加傾向となり部分寛解となった。再度除菌判定を施行し除菌成功と判定された。再除菌成功例も含めると除菌成功8例中7例に血小板増加効果が見られ, 全奏効率は87.5%であった。もう1例(症例9)は除菌後1ヶ月後には血液学的に完全寛解となったため, そのまま再除菌することなく2年半完全寛解を維持している。この症例については血小板増加後UBTの再検はできなかつたため, 血小板増加効果がHPの消失に伴うものかどうかは評価できなかつた。

除菌効果評価可能9例の血小板数の推移を図1に示す。

症例4はいったん完全寛解となるも再び血小板

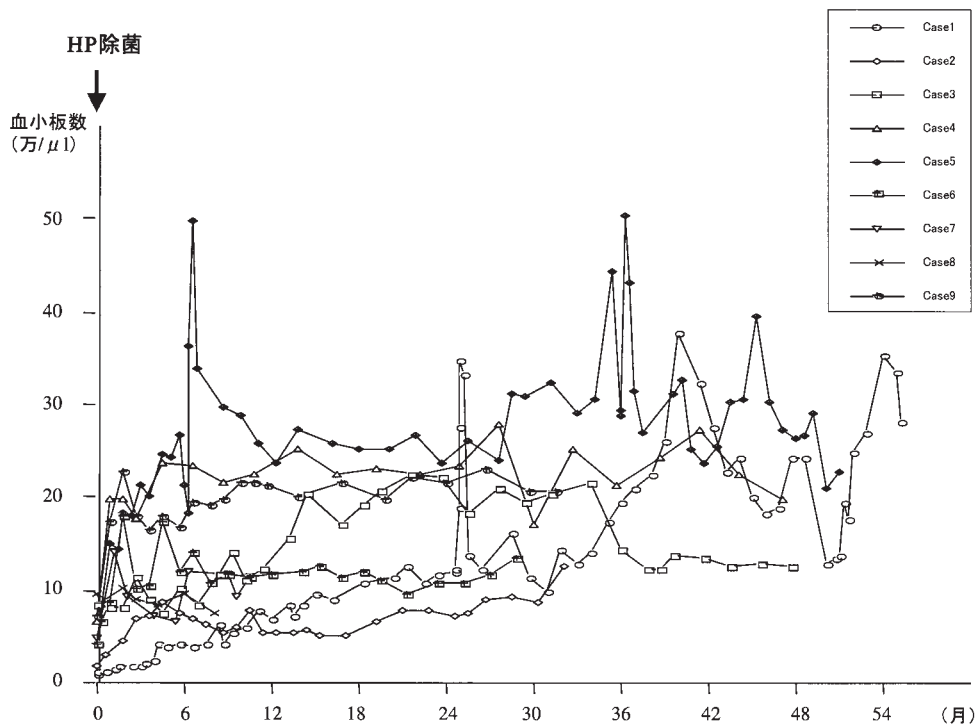


図1. 血液学的効果評価可能9例のHP除菌後の血小板数の推移

表2. ITP に対する HP 除菌療法の報告 (文献5より抜粋, 改変)

報告者	報告年	症例数	HP陽性率	除菌成功率	血小板増加反応例	平均観察期間 (月)
Gasbarrini et al. (イタリア)	1998	18	11(61%)	8/11(73%)	8(100%)	4
Emilia et al. (イタリア)	2001	30	13(43%)	12/13(92%)	6(50%)	8.3
Jarque et al. (スペイン)	2001	56	40(71%)	23/32(72%)	3(13%)	24
Veneri et al. (イタリア)	2002	35	25(71%)	15/16(94%)	11(73%)	11.7
Kohda et al. (日本)	2002	48	27(56%)	19/19(100%)	12(63%)	14.8
Hino et al. (日本)	2003	30	21(70%)	18/21(86%)	10(56%)	15
Hashino et al. (日本)	2003	22	14(64%)	13/14(93%)	5(39%)	15
Ando K et al. (日本)	2003	61	50(82%)	27/29(93%)	16(59%)	11
Michel et al. (アメリカ)	2004	76	16(21%)	14/16(93%)	0(0%)	11.5
Veneri et al. (イタリア)	2004	21	19(91%)	19/21(91%)	14(74%)	18.1
Takahashi et al. (日本)	2004	20	15(75%)	13/15(87%)	7(54%)	4
Fujimura et al. (日本)	2004	435	300(69%)	161/207(78%)	79(65%)	12<
Ando T et al. (日本)	2004	20	17(85%)	15/17(88%)	10(67%)	24
Sato et al. (日本)	2004	53	39(74%)	27/32(84%)	15(56%)	6<
Kurtoglu et al. (トルコ)	2004	38	26(68%)	/	/	/
Inaba et al. (日本)	2005	35	25(71%)	25	11(44%)	6
Stasi et al. (イタリア)	2005	137	64(47%)	52	17(33%)	12<
Our Report		17	15(88.2%)	11/15(73.3%)	7/8(87.5%)	34.7

が減少傾向となり最終観察時点では部分寛解の判定となった。本例は血小板低下後に UBT を再検査したが、HP 陰性を維持しており血小板が減少傾向となった原因は不明である。ステロイド療法を続けていた2例は除菌療法後、血小板増加に伴いステロイドを漸減、中止した。ステロイド中止後も血小板は増加し、長期に寛解を維持している。2例ともステロイドによる骨粗鬆症や耐糖能異常に苦しんでいたが、ステロイドから離脱でき QOL が向上した。除菌後から Fujimura らの判定基準にて奏効したと判定された期間の平均は3.5ヶ月であった。症例1は当初血小板数1~2万/ μl であったが、18ヶ月後には10万/ μl を超え、37ヶ月後ではついに20万/ μl を超えるまでに至った。症例1, 5では経過中急激な血小板の増加を認めているが、これは感染や手術などの時期に認めており反応性の一過性の増加と考えられた。

・除菌療法の副作用

HP 除菌の安全性については除菌療法を施行した全例を対象に検討した。11例中5例は副作用なく、2例が心窩部不快感、1例が腹部膨満感、1

例が下痢、1例が味覚障害、1例が全身倦怠感を訴えたが軽度で治療後すみやかに改善し治療中断はなかった。副作用発生率は54.5%であった。味覚障害を訴えた1例は除菌6ヶ月後に逆流性食道炎を発症しプロトンポンプインヒビターによる維持治療が必要となった。

考 察

現在 ITP の病態機序は血小板が抗血小板抗体に結合してオプソニン化され網内系で Fc γ レセプターを介してマクロファージに補足・貪食されることによると考えられているが、後天的に抗血小板抗体を産生ようになる病因はいまだ不明である¹⁾。1998年にイタリアの Gasbarrini らが HP 除菌後に ITP 患者の血小板が増加した報告をはじめて行い⁴⁾、以後 ITP に対する除菌療法の報告が内外から相次いでいる。表2に主な報告の概要を示す。これらの報告をまとめると HP 除菌療法による血小板増加効果は平均49%である。しかし本邦とイタリア以外の国では除菌による血液学的効果は認められておらず、人種や菌株の差が想

定されている⁵⁾。今回の検討では87.5%と高い奏効率が得られたが、少数例の検討でもあり、高い奏効率が得られた要因については不明である。現在のところ文献的には効果が得られた症例と得られなかった症例では有意な患者背景の差は報告されていない。本邦の多施設研究では血小板増加効果は除菌後1ヶ月には認められ、再発例が少なく血小板増加効果が1ヶ月以上維持すること、また極度に血小板数が少ない1万以下の症例では血小板増加反応が認められても軽度である傾向があることが報告されている³⁾。今回の検討でも血小板増加効果が1ヶ月で認められた例が半数認められ、除菌効果は比較的すみやかに認められた一方で、症例1のように徐々にではあるが年余にわたって増加効果が維持し続ける症例もありHP除菌効果を早期に判定するのは早計と考えられる。一方で症例4のように、いったん血小板が20万台まで増加した後、再び低下傾向となった症例も認めた。今回の検討では除菌失敗と考えられた例にも血液学的反応を認めたが、既報においてもこのような症例は認められており、これは除菌判定検査の偽陽性の可能性、HPは残存しているが菌量が減少したためHPによる自己免疫異常が解消された可能性、あるいは除菌療法薬そのものの効果が考えられている。しかし除菌成功群が除菌不成功群に比べ有意に血小板増加例が多く、またHP陰性ITPに対して無作為的に除菌療法を試みた報告では血小板増加効果は認められておらず、HPの減少が血小板増加に強く関連しているという意見が趨勢である。

HPによるITP発症の原因としては現在いくつかの説が考えられている。HP表層には赤血球血液型物質の一つであるLewis抗原に類似した側鎖が存在し、HP感染症例には高いLewis抗体を

示す例がある。この抗Lewis抗体が認識するエピトープを有する組織にこの抗体が結合し自己免疫疾患を起こすことが考えられており、抗Lewis抗体が血小板に非特異的に吸着され血小板減少を引き起こすことが考えられている⁶⁾。一方TakahashiらはHP菌陽性ITP血小板から誘出した抗体はHP菌のCagA抗原と反応することを免疫ブロッティング法で明らかにし、除菌により血小板数が回復するとCagA抗原と反応する抗体は誘出液中には認められなくなり、除菌による血小板数の増加が認められない症例においては抗体の消失は認められないことを示した⁷⁾。以上のことからCagA抗原に対する抗体が血小板に交差性に反応することが考えられる。さらにHPのある株はフォンウィルブランド因子、抗HP抗体の存在下で血小板凝集反応を引き起こすことが報告され、慢性的な血小板の消費により血小板減少が引き起こされるという説もある⁸⁾。諸説あるがいまだ明確な証拠は得られておらず、また諸外国ではHP除菌効果は認められていないため、菌株や人種の違いによって免疫学的反応が異なる可能性もある。今回の検討でも血小板増加効果の違いを認めており、宿主の免疫学的背景やHP菌株の違いが考えられるが、今回の検討では示唆を与えるような所見は認められなかった。今後の研究が待たれる。

1990年に発表された厚生省（現厚生労働省）のITP治療ガイドラインでは慢性ITPに対する標準的な治療法はステロイド療法であり、ステロイドにて6ヶ月間経過観察し反応が得られなければ摘脾療法を検討するようになっている。本邦での調査ではステロイド療法の寛解率は約65%であるが長期有効率は13~20%と満足のいく結果は得られず、大半の患者はステロイド依存性となるか他

の治療が必要となる。摘脾療法では寛解率が約85%で長期有効率も53%と比較的良好な成績が得られているが、術前に大量ガンマグロブリン療法を併用することが一般的で高価であり、また内視鏡的手術の普及にて低侵襲にはなりつつあるものの、入院を要し合併症のリスクもある⁹⁾。今回除菌後血小板増加効果が得られた症例は平均4年の長期間の観察にても再発は少なく、一部のITP患者はHP除菌療法によって治療がもたらされると考えられる。本邦で厚生労働省研究班による後方視的多施設共同研究が行われ、2005年にその結果が報告され、除菌療法を初回治療に組み入れた新たなITP治療ガイドラインが検討されつつある³⁾。除菌療法の副作用は本邦の集計では222例中39例(17.9%)に何らかの副作用が認められ、軟便、下痢、胃部不快感などの消化器症状が25例(64%)、蕁麻疹などの皮疹9例(23%)が大部分であった。本治療は従来のITPに対する標準的治療に比べ副作用も少なく、安価で、外来でも治療可能であり有用である。今回の検討でも副作用は多くは一過性で軽度であった。しかし残念ながら除菌6ヶ月後に逆流性食道炎を発症した例を認めた。HP除菌によって逆流性食道炎を合併する

ことが報告されており、これはHP感染により抑制されていた胃液分泌能が除菌によって回復するためと考えられている¹⁰⁾。逆流性食道炎は患者のQOLを低下させるため、安易に除菌療法を推進することは好ましくないと考えられた。またHPの薬剤耐性化の懸念もあり、HPが奏効するか否かを予め予測できることが今後必要であると思われる。

結 語

当科の検討においても既報と同様にHP陽性のITP症例はHP除菌によって良好な血小板増加効果が得られた。平均4年にわたる長期間の観察においても、大半の症例は血小板増加効果が維持され、本療法は治癒が期待されると考えられる。また年余にわたって徐々に血小板が増加し続けていく症例や後に血小板が減少傾向になった症例も散見された。既報は観察期間が1~2年程度のものが多く、治療後長期間にわたっての詳細な情報はない。長期間の観察によってHPとITPの関連がさらに明らかになっていく可能性があると考えられる。

参 考 文 献

- 1) 浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓監修: 三輪血液病学, 第3版, 文光堂, 2006年
- 2) 橋野聡, 田村彰, 下山克, その他: 上部消化管疾患以外で, 検討されている除菌対象疾患—病態・特徴・除菌成績・予後・課題など—, 日本臨床, 63巻, 増刊11号, 495-497, 2005年
- 3) Fujimura K et al.: Is eradication therapy useful as the first line of treatment in Helicobacter pylori positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol.* 81 162-168, 2005
- 4) Gasbarrini A et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet.* 352,878,1998
- 5) 藤村欣吾: ITPにおけるHelicobacter pylori除菌療法について, 臨床血液, 47巻, 8号, 724-733, 2006年
- 6) McCrae KR.: Helicobacter pylori and ITP: many questions, few answers. *Blood.* 103:752-753, 2004
- 7) Takahashi T et al.: Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis

- of pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 124 91-96, 2004
- 8) Byrne MF et al. : Helicobacter pylori binds von Willebrand factor and interacts with GP I b to induce platelet aggregation. *Gastroenterology.* 124:1846-1854, 2003
- 9) 壇 和夫 : 標準的 ITP 治療法, 血液フロンティア, 14巻, 12号, 1949-1956, 2004年
- 10) 小池智幸, 大原秀一, 飯島克則, その他 : 除菌後の長期経過, 随伴病態と対策, 逆流性食道炎, 日本臨床, 63巻, 増刊11号, 495-497, 2005年