

<原著> 第40回 日本赤十字社医学会総会 優秀演題

特発性血小板減少性紫斑病における Helicobacter pylori 除菌療法後の長期経過

大阪赤十字病院検査部¹⁾, 同消化器科²⁾, 同血液内科³⁾, 桂病院血液内科⁴⁾, 大阪赤十字病院健診部⁵⁾

福山隆之¹⁾ 小味淵智雄¹⁾ 三浦博良¹⁾ 波多野貴昭²⁾ 松尾裕央²⁾ 斉藤澄夫²⁾

那須章洋²⁾ 西川浩樹²⁾ 大鶴 繁²⁾ 喜多竜一²⁾ 木村 達²⁾

辻賢太郎²⁾ 津村剛彦²⁾ 圓尾隆典²⁾ 大崎往夫²⁾ 友野直美²⁾

渡邊光正³⁾ 通堂 満³⁾ 土井章一⁴⁾ 蜂谷 勉⁵⁾

Prognosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura after Eradication of Helicobacter Pylori

Takayuki FUKUYAMA¹⁾, Tomoo KOMIBUCHI¹⁾, Hiroyoshi MIURA¹⁾,

Takaaki HATANO²⁾, Hiroshi MATSUO²⁾, Sumio SAITOU²⁾,

Akihiro NASU²⁾, Hiroki NISHIKAWA²⁾, Shigeru OTSURU²⁾,

Ryuichi KITA²⁾, Toru KIMURA²⁾, Kentarou TSUJI²⁾,

Takahiko TSUMURA²⁾, Takanori MARUO²⁾, Yukio OSAKI²⁾,

Naomi TOMONO²⁾, Mitsumasa WATANABE³⁾, Mitsuru TSUDO³⁾,

Shouichi DOI⁴⁾, Tsutomu HACHIYA⁵⁾

Department of Clinical Laboratory, Osaka Red Cross Hospital¹⁾

Department of Gastroenterology, Osaka Red Cross Hospital²⁾

Department of Clinical Hematology, Osaka Red Cross Hospital³⁾

Department of Clinical Hematology, Katsura Hospital⁴⁾

Department of Health Care, Osaka Red Cross Hospital⁵⁾

Key words: Helicobacter pylori, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Eradication of Helicobacter pylori

I. はじめに

Helicobacter pylori (H. pylori) は、ヒトの胃粘膜より分離培養されたグラム陰性のらせん状桿菌で、当初は、消化性潰瘍や胃炎との関連で注目を集めたが¹⁾²⁾、その後、胃ポリープ、胃癌、胃 MALT リンパ腫などの上部消化管病変にも関連するのみならず、循環器系、腎臓系、神経系、内分泌系、皮膚系、あるいは血液系などの他領域疾患とも関連していることが報告されだして久しい³⁾⁴⁾⁵⁾。われわれも、平成12年8月に H. pylori 陽性の難治性十二指腸潰瘍 (DU) に対し、H. pylori 除菌療法を行なった

ところ、潰瘍の治癒のみならず、併存する慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の寛解も得られる症例を経験した⁶⁾。ITP は、明らかな原因や疾患なしに、血小板が破壊され、血小板数の減少を来す疾患であり、血小板膜表面に発現する特異抗原 (糖蛋白の一種: GP II b/III a, GP I b/IX など) を標的として産生された自己抗体と結合した血小板が、オプソニン化され、脾臓や肝臓の網内系で Fc 受容体を介して、主にマクロファージに捕りこまれ、貪食・破壊され、血小板減少を生じるという自己免疫学的機序が考えられている⁷⁾。補体系の活性化により血小板破壊が生じるという説などもあ

る。いずれにしても、現在、ITPとH. pyloriとの関係が、多方面から研究されている。われわれは先述の症例との出会いを契機に、Gasbarrini (伊)ら⁸⁾による、類似報告の存在を知り、ITPとH. pyloriとの関わり、とりわけ、その除菌療法後にみられるITPの改善に興味を持ち、以来、当院血液内科で診断された慢性ITP患者を対象に、十分なインフォームド・コンセント(IC)の下で、除菌療法を中心に、両者の関連を検討してきた。

H. pylori陽性のITPに対する除菌療法の有用性は、ほぼコンセンサスが得られてきたが、改善例における長期予後や、再燃時の対応法などは解かっている。更には、H. pylori陽性ITP症例の中、予めどのようなタイプの症例において除菌効果が期待できるのかも不明であり、よりの確に除菌対象を選択すべき時期を迎えつつあるようにも思える。

以下で、当院でのITPに対するH. pylori除菌療法の成績を報告するとともに、これらの点にも触れてみたい。なお、血小板表面マーカーGP II b/III aの陽性率(CD41)についても一部の症例で検討できたので、あわせて報告する。

II. 対象と方法

平成12年8月から同16年9月の期間に、当院血液内科で診断された慢性ITP患者の中、併用療法の有無に関わらず、血小板数が10万/mm³以下の症例を対象に、まず、H. pylori感染診断を行った。診断には、鏡検法、迅速ウレアーゼ試験、尿素呼気テスト(UBT)および便中抗原法を単独ないし組合せて実施し、いずれかが陽性の場合をH. pylori陽性、いずれも陰性の場合をH. pylori陰性とした。H. pylori陽性症例に対し十分なIC下で、除菌療法を施行した。その際、ステロイド投与などの先行治療があれば、変更なしで継続した。除菌判定は、除菌療法終了から4週間以上経過後に、主にUBTで行い、疑診例には他の検査法を用いて再検し、いずれも陰性の場合を除菌成功とした。初回除菌には；Lansoprazole 60mg/

day, ないしOmeprazole 40mg/day, ないしRabeprazole 40mg/dayとAmoxicillin 1500mg/day, およびClarithromycin 400mg/dayによる3剤併用療法(分2・7日間投与)を施行した。除菌失敗例には再除菌を行い、除菌化に努めた。再除菌時には、前記処方のうち、Clarithromycinを800mg/dayへ増量するか、あるいはMetronidazole 500mg~1000mg/dayに変更し、分2で7日間再投与した。原則的に、除菌療法開始直後は1回/1~2週、以後は1回/月、血小板数を測定し、ITPに対する除菌効果を評価した。併用療法が増量されることなく維持されている場合も含めて、血小板数が10万/mm³以上に改善した場合を「有効」とし、この中、無治療で2ヵ月以上にわたり「有効」状態が維持できている場合を「寛解」とした。その他をすべて「無効」とした。「有効」群と「無効」群の患者背景についても検討した。また、H. pylori陰性のITP症例中3例に対しても、十分なICの下で、本療法を施行し、同様に経過をみた。一部の症例においてはCD41陽性率を測定し、ITPやH. pyloriとの関連性を検討した。

III. 結 果

1. H. pylori感染率：対象77症例の内訳は男性10例、女性67例(男女比；1：6.7, 平均年齢；59.2歳, 中央値61.0歳)で(表1), その観察期間は最長216週, 平均101週, 中央値116週である。62例(80.5%)にH. pylori陽性を認めた(表2)。これは本邦の同年代のH. pylori陽性率⁹⁾と同等ないしやや高い程度であり、ITPに特徴的な所見とは言いがたい。

2. 除菌成績：H. pylori陽性症例中50例に対し除菌療法を施行し、48例(男性9例, 女性39例)で除菌判定が行われた。除菌成績とITPに対する除菌効果を表3にまとめた。初回除菌成功例は37例(77.1%)で、失敗症例に対しては、更に2~4回除菌療法を行い、計41例(85.4%：男性7例, 女性34例)の除菌に成功し、この中の28例(68.3%；男性4例, 女性24例)で、血小板数が10万/mm³以上に改善

表1 対象の性別症例数と年齢分布および対象期間

	症例数	年齢分布	平均年齢 (中央値)
男性	10	27-75歳	58.5歳 (60.5歳)
女性	67	27-87歳	59.3歳 (62.0歳)
計	77	27-87歳	59.2歳 (61.0歳)

対象期間：平成12年8月～平成16年9月

H. pylori 除菌療法後の観察期間：8～216週間（平均値101.4週間，中央値116.1週間）

表2 対象としたITP症例におけるH. pyloriの感染診断

	対象症例数	H. pylori 陽性症例	陽性率	陽性者平均年齢
男性	10	9	90.0%	58.3歳
女性	67	53	79.1%	61.3歳
計	77	62	80.5%	60.9歳

表3 慢性ITPにおけるH. pylori感染の関与とその除菌効果

	ITP 全症例	Hp 感染 陽性症例	Hp 除菌療法施行症例数と 除菌成績			除菌成功群における ITP の改善効果		ITP 全症例からみた 除菌療法施行後の 寛解率
			施行	結果判明数	除菌成功	有効	寛解	
男	10	9 90.0%	9	9	7 77.8%	4 57.1%	4 57.1%	40.0%
女	67	53 79.13%	41	39	34 87.2%	24 70.6%	20 58.8%	29.9%
計	77	62 80.5%	50	48	41 85.4%	28 68.3%	24 58.5%	31.2%

〔有効〕と判定)し、中24例(58.5%：男性4例，女性24例)が〔寛解〕に至った。除菌失敗群では，血小板数の改善はみられなかった。H. pylori 陰性の3症例においても，改善はみられなかった。ITP全症例からみた寛解率は31.2%であった。ITPにおけるH. pylori陽性率と除菌効果に関する国内外の報告例を，表4に集計した。池田らにより実施された厚生労働省全国集計¹⁰⁾が，本邦で最大規模のstudyである。これらを含めたITP総数1082症例中，701例(64.8%)でH. pylori感染が認められた。504症例で除菌療法が施行され420症例(83.3%)が除菌に成功し，この中241症例(57.4%)でITPの改善が観られたことになり，H. pylori陽性ITPに対する除菌療法は，非常に有用な治療法と思われる。

3. 除菌療法開始後の血小板数の変化：除菌療法開始後の血小板数の経過を図1に表した。投与開始直後から，約半数の症例で，血小板数が増加し，その効果が長期間持続する傾向がみられる。除菌療法前後の血小板数の変動をITP症例と，当科で無作為に選んだH. pylori陽性消化性潰瘍症例とで比較したところ(図2)，潰瘍症例では血小板数にほとんど変動が見られず，H. pylori陽性ITP症例の除菌療法時に認められる特異な現象と受け止められた。除菌開始から4週目の血小板数の増加率をretrospectiveに検討した(表5)。有効群では，平均値，中央値とも他群に比し有意に高く(平均2.98倍，中央値2.48倍)，有効群の6割以上がこの時点で既に血小板数が倍増していたことがわかる。倍増が認められた症例の90.0%(計

表4 ITP における H. pylori の陽性率と除菌効果に関する報告の概要

報告者	報告年	ITP 症例数	H.p 陽性症例数 と陽性率		除菌治療 検討症例数	除菌成功率と 成功率		除菌後の ITP 改善数と改善率	
Gasbarrini A ⁸⁾	1998. 9	18	11	61.1%	11	8	72.7%	6	75.0%
Emilia G ¹³⁾	2001. 2	30	13	43.3%	13	12	92.3%	6	50.0%
Jarque I ¹⁴⁾	2001.12	56	40	71.4%	32	23	71.9%	3	13.0%
Kohda K ¹⁶⁾	2002. 8	40	25	62.5%	19	19	100.0%	12	63.2%
安 藤 ²⁴⁾	2002. 9	51	42	82.4%	24	24	100.0%	12	50.0%
竹 迫 ²⁴⁾	2002. 9	7	5	71.4%	5	4	80.0%	4	100.0%
吉 川 ²⁴⁾	2002. 9	41	27	65.9%	10	10	100.0%	5	50.0%
小 池 ²⁵⁾	2002. 9	51	31	60.8%	26	25	96.2%	15	60.0%
石 山 ²⁵⁾	2002. 9	67	49	73.1%	23	19	82.6%	13	68.4%
今 村 ²⁵⁾	2002. 9	43	31	72.1%	27	25	92.6%	13	52.0%
桂 ²⁵⁾	2002. 9	22	12	54.5%	12	12	100.0%	7	58.3%
原 田 ²⁵⁾	2002. 9	36	22	61.1%	18	18	100.0%	11	61.1%
森 山 ²⁵⁾	2002. 9	26	24	92.3%	22	21	95.5%	15	71.4%
倉 田 ²⁵⁾	2002. 9	60	31	51.7%	7	6	85.7%	5	83.3%
Michel M ¹⁷⁾	2004. 2	74	16	21.6%	15	14	93.3%	1	7.1%
厚労省全国集計 ¹⁰⁾ (池田康夫ら)	2003. 3	383	260	67.9%	192	139	72.4%	89	64.0%
当院集計	2004. 9	77	62	80.5%	48	41	85.4%	24	58.5%
総 集 計		1082	701	64.8%	504	420	83.3%	241	57.4%

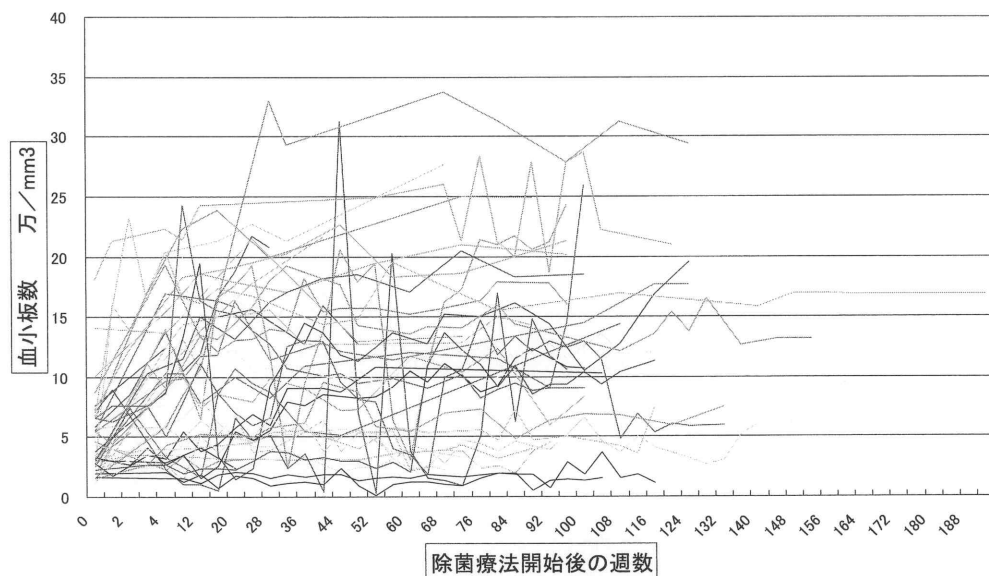


図1 H. pylori 除菌療法後を施行された ITP 症例の血小板数の経過

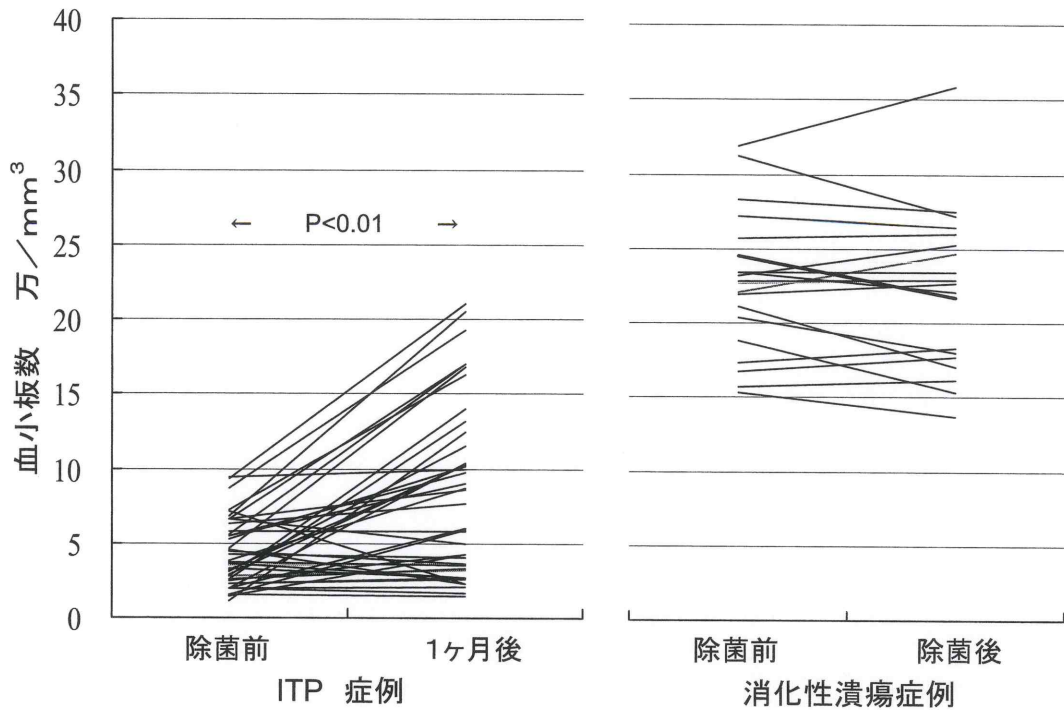


図2 H. pylori 除菌療法施行前後の血小板数の変化

表5 除菌療法開始から4週目の血小板数の retrospective な検討

H. pylori 陽性 ITP 症例の除菌療法後の経過別内訳		症例数	除菌開始後4週目に血小板数が倍増していた症例数と比率		4週目の血小板数平均増加率(分布:中央値)
除菌成功群	有効群	28	18	64.3%	2.98倍 (0.8—11.3倍:2.48倍)
	無効群	13	1	7.7%	1.04倍 (0.3—2.9倍:1.00倍)
除菌失敗群		7	1	14.3%	1.39倍 (0.9—3.0倍:1.28倍)

20症例中18症例)は、後に有効群入りしていた。一方、倍増に至らなかった症例の64.3% (計28例中18例)が無効群ないし除菌失敗群に移行しており、この時点での血小板数の増加率は除菌後の予後を推測する上で、参考になると考える。

4. 除菌後の長期予後: 当院における除菌後の観察期間は、最長でも216週(4年1月)程度である。長期予後に付いての報告は、まだ文献的にも少ない。当院で、除菌療法後140週以上にわたり経過が判明中の症例は11症例あり、中5例(45.5%)が「寛解」状態を維持中である。即ち、H. pylori 陽性 ITP では、除菌療法

に成功し、一旦、「寛解」状態に導かれれば、その後、長期間の改善化を期待できることが伺える。依って、除菌失敗症例に対しては、積極的に再除菌を勧めたい。

5. 有効群・無効群間の患者背景: 両者の患者背景について、性別、除菌時の年齢、ITPの診断から除菌開始までの病脳期間、除菌前のPAIgG値、および除菌前のUBT値などで検討した(図3)。有効群の方が若干、若い傾向にあったが、他の背景因子も含め、統計学的な有意差は認められなかった。

6. CD41 (GP II b/III a 陽性率) の測定結果: 無作為に16症例で測定し、図4にまとめ

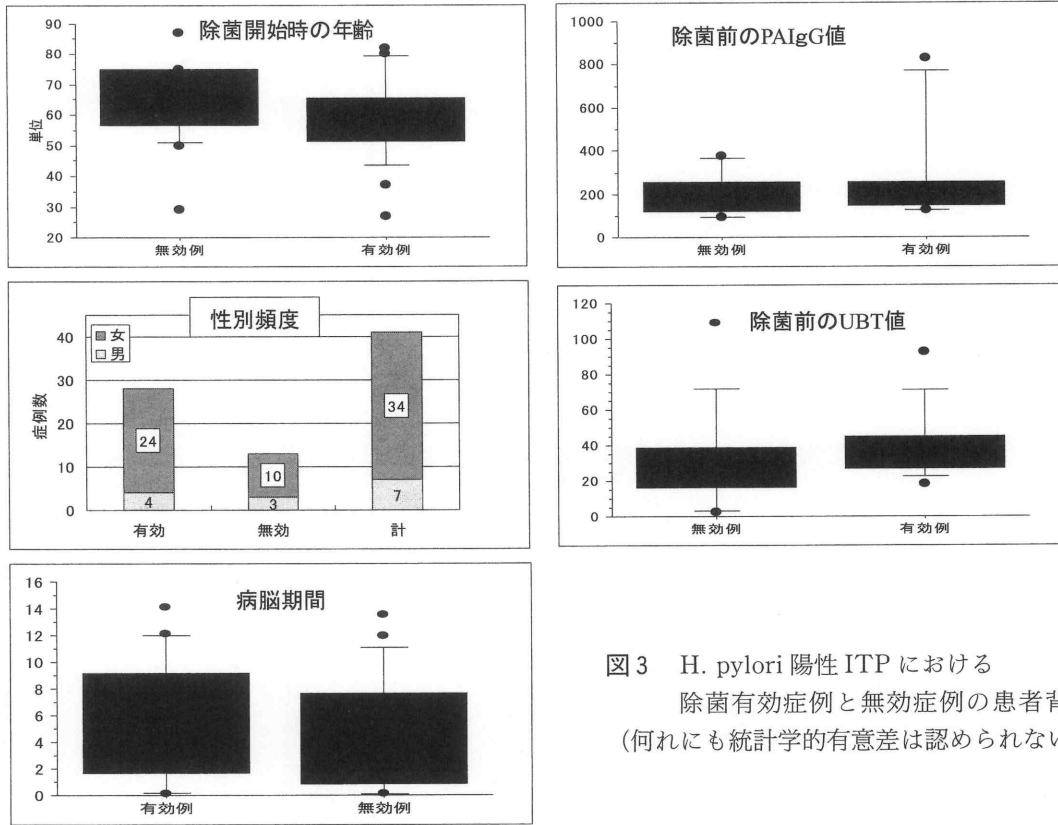
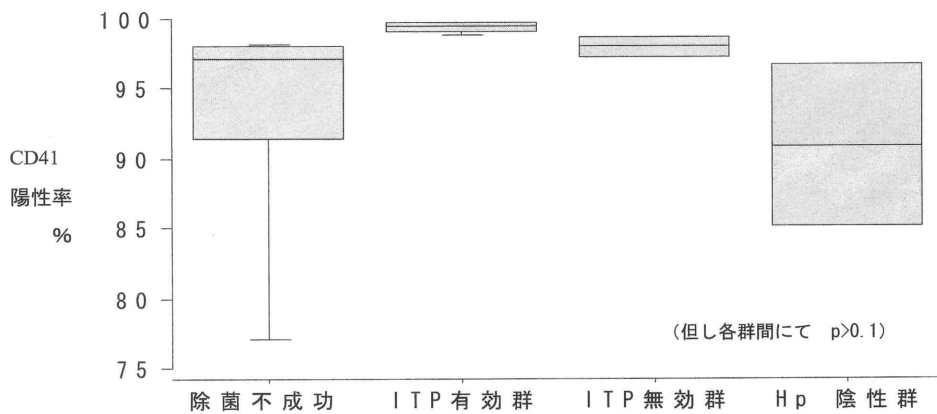


図3 H. pylori 陽性 ITP における
除菌有効症例と無効症例の患者背景
(何れにも統計学的有意差は認められない)



症例No	H.pylori除菌不成功群					H.pylori除菌成功群								H.pylori陰性群		
	53	56	75	79	80	ITP有効群				ITP無効群				34	38	
CD値	97.1	77.1	98.0	98.2	96.1	99.1	99.8	98.7	99.5	99.6	99.7	99.3	97.3	99.3	96.8	85.1

図4 ITP 各群における CD41 (GP II b/III a) の測定結果 (n = 16)

た。有効群 7 例，無効群 2 例，除菌不成功群 5 例，H. pylori 陰性群症例より成り，除菌成功群では，有効・無効の別なく高値化（正常値ないし近傍値）の傾向が認められ，逆に失敗群や H. pylori 陰性群では，低値側へ分散する傾向が見られた。

IV. 症 例

症例 1：(症例 No.1；図 5)。62 歳男性。大学職員。主訴：心窩部痛，胸焼け，悪心嘔吐。既往歴および合併症：高血圧，前立腺肥大。現病歴：昭和 60 年 3 月に心窩部痛を訴え近医を受

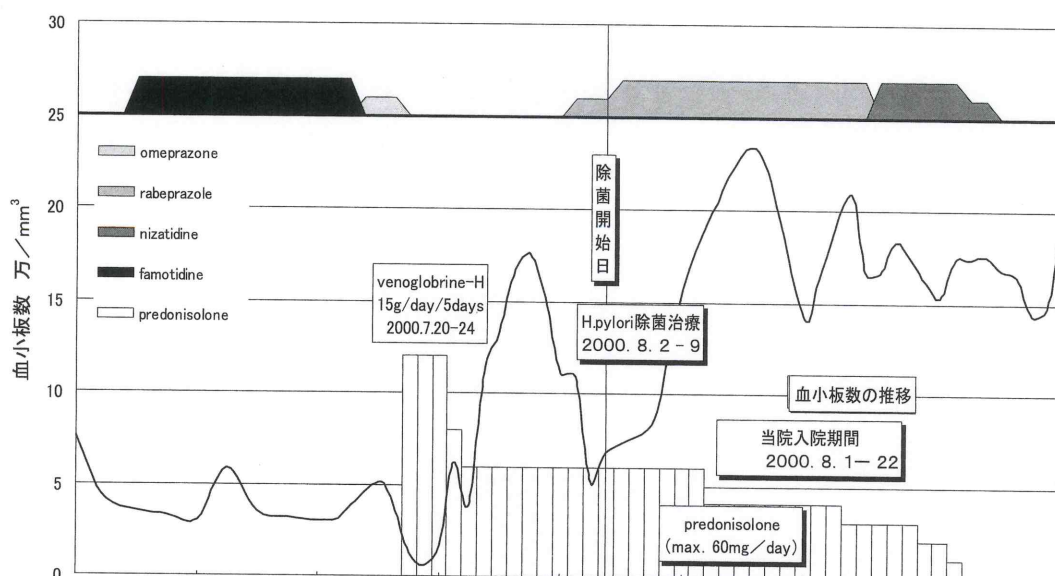


図5 症例1 (症例 No.1) T. A. 62M

診。十二指腸潰瘍 (DU) と診断され治療開始。平成5年4月に出血性DUで入院するも保存療法で軽快化。翌年4月頃より、血小板数が3万/mm³前後に減少化。骨髓生検を含む諸精査の結果、ITPと診断され、ステロイド療法を併用され、DUとともに通院治療中のところ、平成12年4月にDUが再燃。PPI投与等を受けるも経過不良の上、血小板も減少傾向を呈し、ITPも増悪化。ITP、DUともに難治化。同7月初めには、消化器症状 (心窩部痛、胸焼け、悪心嘔吐) の増強に加え、四肢には紫斑も出現。同6日には血小板数が6000/mm³に減少のため同院へ再入院となる。DUに対する十二指腸切除と、ITPに対する脾摘の勧告下で、術前処置を受け、血小板数は、同26日に17.2万/mm³に回復するも、患者は、手術を拒否。手術当日の同28日に当院内科を初診し、保存的治療を要望される。十分なICの下で転院が許可された。転入院を待機中の同31日に、とりあえず、外来にて内視鏡検査を施行。活動期DUと球部狭窄、胃内食物残渣貯留および逆流性食道炎の合併が見られ、H. pylori 検査は陽性であった。8月1日に当院へ転入院。

入院後経過：ITPにはステロイド療法が継続され、DUにはH. pylori 除菌療法が開始されたところ、図5に示す如く、6.8万/mm³であった血小板数が、1週間後に15.7万/mm³、

2週後には23.2万/mm³に急速に増加。以後、ステロイド剤は漸減の後、投与を終了したが、ITPは4年以上にわたり「寛解」状態を維持している。この症例は今回のstudyの出発点であり、また、除菌療法後のITPの長期予後を知るうえでも重要であり、経過観察を継続中。

症例2：(症例 No15；図6)。計4回の除菌療法の末、除菌に成功し、その後ITPが寛解した症例です。52歳、女性、主婦。UBTでH. pylori 陽性と診断され、翌日から、除菌治療を開始。順調な血小板数増加とUBT値上、陰性化 (偽陰性?) が確認されていたにも拘らず、10週後頃より再び血小板が減少化。UBT値の再高値化 (再感染? 再燃?) を認め、再除菌されると血小板はまた、順調に増加するも約15週後に再び減少に転じた。結局、計4回の除菌療法 (4回目はMetronidazoleを使用) により除菌に成功した模様で、以後は1年以上にわたり「寛解」状態を維持中である。本症例は；1) 除菌成功と判定され、改善中であったITP症例に再燃がみられた場合、まず、除菌不全や再感染を疑い対応することが必要。2) UBTによる除菌判定は、結果がcut off値近傍の場合、偽陰性 (偽陽性も) の可能性もあることを念頭にすべきだ。3) H. pyloriの消長は、ITPの消長に直ちに反映される。ことな

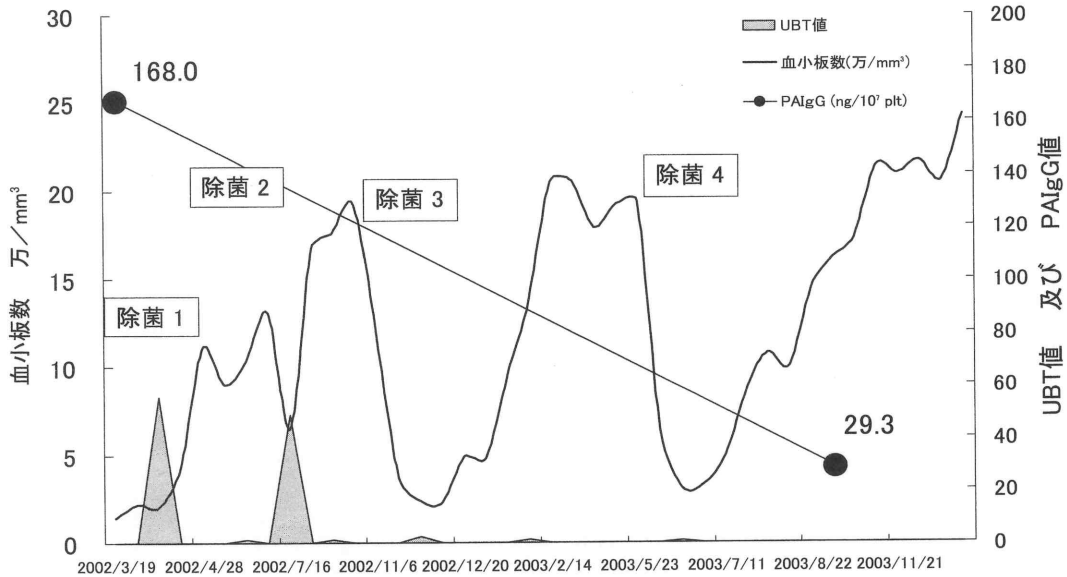


図6 症例2 計4回の除菌療法で除菌に成功後、寛解したITP症例(症例No.15 52 F)

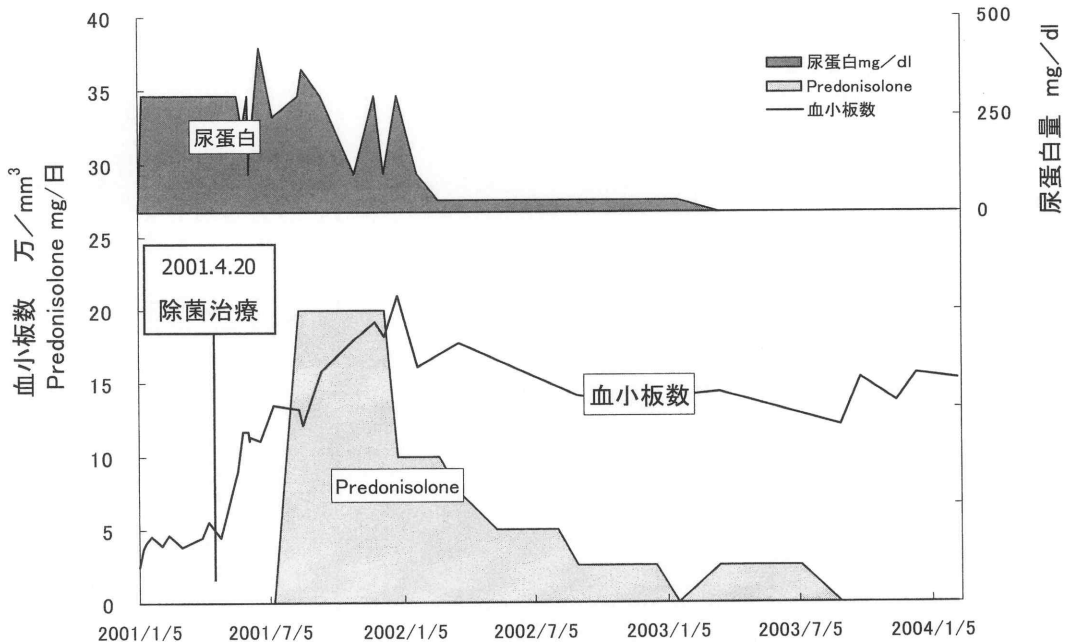


図7 症例3 膜性腎症を伴ったH. pylori陽性ITPの除菌後経過(症例No.3. 65 F)

どを知った症例である。

症例3：(症例No.3；図7)。65歳女性。除菌後にITPの「寛解」化が確認された後、合併中の膜性腎症(MN)の治療を目的にステロイド(PSL)療法が開始された。尿蛋白の減少に伴いPSLは漸次減量され、遂には尿蛋白の陰性化により、PSLを終了したが、尿蛋白は陰性のままである。即ち、H. pylori除菌療法により、先ずITPが、1年半後にはMNの寛解化が得られている。Koら¹¹⁾は抗H.

pylori抗体が腎尿細管細胞と反応することを報告している。更に、Nagashimaら¹²⁾はMN患者の腎生検材料中でのH. pylori抗原の存在や、腎糸球体毛細血管壁での抗H. pylori抗体の存在を報告しH. pyloriがMNと関係していることを報告している。本例は、H. pylori除菌療法がITPのみならず、併存するMNの改善にも役立った可能性を示唆してくれた。

V. 考 察

H. pylori 陽性 ITP に対する除菌療法の有用性：1998年にイタリアの Gasbarrini ら⁸⁾により ITP に対する H. pylori 除菌療法の有用性が初報告された。ITP 18例中11例 (61.6%) に H. pylori 感染がみられ、8例に除菌したところ、6例では血小板数の増加と自己抗体の消失がみられたが、非除菌症例や H. pylori 陰性症例では血小板数に変化は無かったという内容である。その後、Emilia ら¹³⁾や Jarque ら¹⁴⁾の欧米での報告が続く一方、本邦でも Tohda¹⁵⁾らを最初に、2000年頃より症例報告が散見されだし、症例数の増加とともに次第に集計化され、Kohda ら¹⁶⁾の研究報告などが続き、2002年後半ともなると、多数の報告がみられ、次第に、H. pylori 陽性 ITP に対する除菌療法の評価が、世界的に固まりつつある。そんな中、Jarque らは、スペインでは H. pylori 感染率が高い (71.4%) にもかかわらず、除菌成功者23例中、ITP の改善は3例 (13.0%) に留まったことを、またアメリカの Michel ら¹⁷⁾は、ITP 74例での検討で、H. pylori 陽性は16例 (21.6%) に過ぎず、この中15例で除菌療法が施行され、14例 (93.3%) が除菌に成功したにも拘らず、血小板の改善は3ヵ月目に1例 (7.1%) に一時的に認められたのみであった……、などの例外的な報告も稀にはあるが、表6に示す如く、報告の多くは除菌療法の有用性を評価したもので占められる。国内での評価や動向も、2003年の池田らによる全国集計¹⁰⁾に集約されたかの感があり、今や H. pylori 陽性 ITP に対する除菌療法はコンセンサスを得た療法として、治療ガイドラインへの採用や保険適応が急がれる状況にあると考える。

ITP と H. pylori の関係：ITP の成因に、H. pylori がどのようにかかっているのか、それが間接的なのか直接的なのか、未解明である。但し、一般人口における H. pylori の感染率が非常に高いにも拘らず、ITP の頻度が低いことから、H. pylori が直接、ITP の原因になっているとは考え難く、ITP を生じ易い条

件を備えたヒトに対してのみ、H. pylori が何らかの修飾を与えて発症させていると考えられる。Hashino ら¹⁸⁾は、一部の ITP において、H. pylori は bystander として存在し、発症には何らかの promoter が必要であると述べている。初回報告の Gasbarrini ら¹⁹⁾は、H. pylori と血小板との共通抗原による交差反応を推測しているが、証明されていない。除菌化に伴い、1) H. pylori が関与していたと思われる交差反応の終結、あるいは 2) 免疫担当細胞の鎮静化や自己抗体産生の終了、あるいは 3) サイトキシンの消失やサイトカインの低下による網内系や補体系が鎮静化など結果、血小板破壊にストップがかかるのではないかと考えられている。

ITP のにおける H. pylori 感染診断の意義：ITP の診断は、本邦においては旧厚生省研究班により提唱された診断基準²⁰⁾に準じて行われているが、これは血小板減少を来す各種疾患を除外することから成り立っており、日常診療における適切な診断法であるとは言い難い状況にあり、PAIgG や骨髄検査など、アメリカ血液学会のガイドライン²¹⁾では必要性や妥当性が明らかではない検査さえいわれている。これらに鑑み、最近、網状血小板数や血清トロンボポエチン、更には、抗 GP II b/III a 抗体や、これを産生する B cell を定量するなど、新しい技法を用い、かつエビデンスに基づいた診断基準および治療ガイドライン作りが進行している²²⁾。が、H. pylori 検査自体は、日本人の一般集団における陽性率が高く²⁰⁾、ITP 診断における特異性はない。しかし、治療面からみれば、必須の検査となり、治療方針決定の第一指標になると考えられる。

ITP の治療と H. pylori 除菌療法：ITP の治療は、アメリカ血液学会では²¹⁾、「血小板数 5 万/mm³以上では無治療で経過観察し、2 万/mm³以下であれば出血症状の有無にかかわらずステロイド治療を開始、2～5 万の症例では、出血の有無や程度、年齢、基礎疾患、職業などにより、無治療は適切でない。」が、基本となる。一方、本邦では主に厚生労働省研究班

が提唱する治療指針に沿って行われている。その骨子は、第一選択にステロイド療法、第二選択に摘脾療法を、ステロイド療法無効例で摘脾不能例もしくは、脾摘療法無効例に対しては、第三選択として免疫抑制療法を施行していくものである。これらの標準療法に反応しない出血のリスクが高いあるいは出血症状を有するITPを、難治性ITPというが、これに対する治療法は確立されていない。いずれにしても、H. pylori 除菌療法に付いては、まだ一切の記載はないが、今後は、H. pylori 感染診断を基点とした、治療指針の出現が予想される。

CD41検査：この検査は、血小板膜表面に発現する糖蛋白GP II b/III a (fibrinogen のリガンド) の陽性率を測定するもので、血小板無力症などの診断に利用されている。さて、ITPの機序をなす抗血小板抗体の対応抗原は、血小板膜表面に発現する糖蛋白であり、その代表がGP II b/III a や GPIb-IX, GPIa-IIa であること、中でもGP II b/III a に対する抗体が、ITPの90%以上に認められることなどがわかってきており、これを用いた新しい診断法が種々開発途上にある。しかし、日常の臨床での利用はできない²³⁾。そこで、一般に利用可能なこのCD41検査を用いれば、代表的な抗血小板抗体とされる抗GP II b/III aの動向を間接的に把握できるのではないかと考えた。即ち、抗GP II b/III a抗体が存在すれば、血小板膜表面に発現中のGP II b/III aの一部がこれらと結合してマスクされるために、見かけ上、発現が低下するのではないかとこの考えから、今般、無作為に、一部の症例でCD41の測定を行った。

今回の集計に限れば、CD41値の分布は、H. pylori 陽性ITP群中、除菌成功群では高値域(即ち正常域側)に偏在し、この傾向は有効群で更に顕著である。反面、未除菌群、及びH. pylori 陰性群では高値から低値側に向け広範囲に分散する傾向が見られた。以上より次のことが考えられた。

a) CD41は抗GP II b/III a抗体が関与するITPの病態を反映し、その診断や治療上の

指標になる。

b) CD41値が高値のH. pylori 陽性未除菌ITP、およびH. pylori 陰性ITPでは、抗GP II b/III a抗体以外の自己抗体が成因になっている可能性が高い。

c) CD41値が高値のH. pylori 陽性ITPに対する除菌療法は、効果が乏しい。

即ち、今回の症例に限れば、H. pylori 陽性ITPのうち、除菌治療前のCD41値が低値例では除菌効果が期待できる反面、当初よりCD41値が高い場合は、除菌効果が乏しいことが予想された。

VI. 結 語

- 1) 慢性ITP77症例を対象にH. pylori感染を検討した。
- 2) 62症例(80.5%)にH. pylori感染を認め、除菌療法を実施した。除菌判定は48症例で行われ、41症例(85.4%)で成功した。この中、24症例(58.5%)でITPの寛解を認めた。
- 3) 除菌失敗群では、ITPの改善はみられなかった。
- 4) 除菌療法後140週以上経過中の長期間観察症例は11症例あり、5例(45.5%)で寛解が持続中でありH. pylori感染の終息がITPの改善に、深く関与していると考えられた。
- 5) 除菌失敗時には、積極的に再除菌を行い除菌率上げること、ITPの改善化が期待できる。
- 6) 除菌後に改善化が認められているITPにおいて、再燃が認められた場合、先ず、H. pyloriの除菌不全ないし再感染を疑って対応することが望ましい。
- 7) 除菌有効群と無効群の患者背景を検討したが、有意な差は見られなかった。
- 8) 因果関係は不明であるが、膜性腎症(MN)を合併した1例では、除菌直後からITPの改善が、1年半後にはMNの改善もみられた。
- 9) H. pylori陰性の3症例にも、H. pylori

除菌療法に準じ、投薬を行ったがITPに改善はみられなかった。

- 10) CD41は抗GP II b/III a抗体関与のITPの病態を間接的に反映していると考えられた。
- 11) CD41の測定により、*H. pylori*陽性ITPにおける除菌効果を推測できる可能性が示唆された。

Ⅶ. おわりに

当院におけるITP症例のうち同意の得られた方々を対象に、*H. pylori*との関わりを検討し、除菌療法の有用性を中心に報告した。

*H. pylori*除菌療法は副作用も少なく、経費も低く、しかも僅か1週間の内服治療のみで大きな効果が期待できることから、ITPの治療法として、今後浸透していくものと考えられます。しかし、その効果が期待できるのは*H. pylori*陽性ITP症例の約半数に限られる。抗生剤投与に伴う弊害を防ぐ観点からも、*H. pylori*陽性というだけで、直ちに除菌療法を開始するのではなく、より確実に除菌効果を期待できる症例を選択し、より効率よく治療行うための指標が求められるべき時期に来ているように思われる。ここでは、CD41に一指標としての可能性が伺えることを述べた。

本論文の要旨は、第90回日本消化器病学会総会シンポジウム「*Helicobacter pylori*除菌後の長期経過」(平成16年4月、仙台市)、および第40回日本赤十字社医学会総会(平成16年10月、長野市)において報告した。

文 献

- 1) Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomachs of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i (8390): 1311-5, 1984.
- 2) Marshall BJ, Goodwin CS, et al.: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* ii: 1437-42, 1988.
- 3) 藤岡利生: 胃・十二指腸以外の疾患. *CURRENT THERAPY* 18: 1647-1650, 2000.
- 4) 浅香正博: *Helicobacter pylori*研究の新しい展開. *BIO Clinica* 18: 16-17, 2003.
- 5) 川野 淳: *Helicobacter pylori*との関連が疑われるその他の疾患. *日内誌* 87: 67-71, 1998.
- 6) 福山隆之, 蜂谷 勉, 他: *Helicobacter pylori*の除菌治療後に併存する特発性血小板減少性紫斑病の寛解も認められた十二指腸潰瘍の一例. *日消誌* (第43回日本消化器病学会大会抄録集) 98: 491, 2001.
- 7) Douglas BC, Victor SB: Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 346: 995-1008, 2002.
- 8) Gasbarrini A, Franceschi F, et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352: 878, 1998.
- 9) Asaka M, Kimura T, et al.: Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 102: 760-766, 1992.
- 10) 池田康夫: 血液凝固異常症に関する調査研究, 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業, 平成14年度総括・分担研究報告書, 44-55, 2003.
- 11) Ko G, Park H, et al.: Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter* 2: 210-215, 1997.
- 12) Nagashima R, Maeda K, et al.: *Helicobacter pylori* antigen in the glomeruli of patients with membranous nephropathy. *Virchows Arch* 431: 235-239, 1997.
- 13) Emilia G, Longo G, et al.: *Helicobacter pylori* eradications can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97: 812-814, 2001.
- 14) Jarque I, Andreu R, et al.: Absence of platelet response after eradication of

- Helicobacter pylori infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 115: 1002-1003, 2001.
- 15) Tohda S: Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Hematology* 65: 229-230, 2000.
- 16) Kohda K, Kuga T, et al.: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 118: 584-588, 2002.
- 17) Michel M, Cooper N, et al.: Dose *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 103: 890-896, 2004.
- 18) Hashino S, Mori A, et al.: Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 77: 188-191, 2003.
- 19) Gasbarrini A, Franceschi F: Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed & Pharmacother* 53: 223, 1999.
- 20) 蔵本 惇: 特発性血小板減少性紫斑病の診断基準に関する検討. 厚生省特定疾患特発性臓器障害調査研究班, 平成2年度研究業績報告書, 1959-61, 1991.
- 21) (No authors listed) The American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel: Diagnosis and Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: Recommendations of the American Society of Hematology. *Ann Intern Med* 126: 319-326, 1997.
- 22) 池田康夫: 特発性血小板減少性紫斑病の診断基準・治療ガイドラインの改定に向けて. *臨床血液* 45: 421-427, 2004.
- 23) 桑名正隆: ITPの診断に有用な新しい検査法. *血栓止血誌* 14: 193, 2003.
- 24) 安藤恵子, 竹迫直樹, 他: 臨床血液 43 (8; 第64回日本血液学会総会抄録集): 203, 2002.
- 25) 小池和彦, 石山みどり, 他: 臨床血液 43 (8; 第44回日本臨床血液学会総会抄録集): 681, 752, 2002.