

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する

Helicobacter Pylori 除菌療法の効果について

寺井志保, 枝幸基, 木村修
 山岸初志, 及川圭介, 高橋信孝
 宮崎敦史, 矢島義昭, 佐々木徹*
 横道弘直*, 遠藤一靖*

はじめに

胃十二指腸潰瘍に対する *Helicobacter Pylori* の除菌療法は広く行われているが、近年特発性血小板減少性紫斑病 (以下 ITP) との関連が報告されるようになってきている¹⁻³⁾。今回当院に通院中の ITP 患者に対し、*H. pylori* 除菌療法を施行した成績について検討したので文献的考察を含めて報告する。

対象と方法

慢性 ITP と診断され通院中の患者に十分なインフォームドコンセントを行い、治療について理解、承諾を得られた 13 例 (男性 9 例, 女性 4 例, 年齢中央値 47 歳) を対象とした。除菌療法前の治療の内訳は、プレドニゾン内服が 12 例, 脾摘が 3 例である。*H. pylori* 陽性判定法は尿素呼気試験または尿中抗体法により診断し、陽性と診断された例に対しては、ランソプラゾール 60 mg, アモキシシリン 1,500 mg, クラリスロマイシン 400 mg を 7 日間連日投与し除菌を行った。除菌効果判定は除菌終了 1ヶ月後に尿素呼気試験を行い、除菌不成功例にはクラリスロマイシンをメトロニダゾール 1,000 mg に代えて再除菌を行った。原則として *H. pylori* 陽性例について除菌を行ったが、1 例のみ陰性例にも除菌療法を行った。除菌後、血小板や PA-IgG などの推移を経過観察した。有効の判

定基準は、除菌後に血小板の増加が認められ、内服 PSL が減量できた場合とした。観察期間は H13 年 4 月除菌から H15 年 6 月まで (最長 2 年 2ヶ月) で、すべて抗核抗体陰性例, HBsAg, HCVAb (-) 例である。補体価は *H. pylori* 陽性 8 例において除菌前後で正常のまま不変であり、他疾患の合併は大腸ポリープ 2 例, 痛風 1 例, 高脂血症 1 例, 脂肪肝 1 例, 胃潰瘍 1 例であった。

成績

ITP 症例 13 例のうち *H. pylori* は 8 例 61.5% において陽性であり、8 例全例に除菌療法を施行した (図 1)。このうち 4 例 50% で除菌に成功した。残りの 4 例にはフラジールを用いて再除菌し、全例成功した。除菌療法での明らかな合併症は認めなかった。

次に除菌有効例の血小板の経過を示す (図 2)。4 例とも除菌 1ヶ月後には血小板の増加を認めた。観察期間は最長 2 年 2ヶ月だった。

有効例は初回除菌成功群 4 例中 3 例 75%, 再除菌群では 4 例中 1 例で増加し、合計では 8 例中 4 例 50% であった。除菌が有効と考えられた 4 例中 1 例は再除菌を要したが、初回除菌後から血小板の増加傾向をみた。有効例の中にはプレドニゾン, 脾摘術無効例も含まれていた。また有効例では PA-IgG が低下する傾向を認めた。H.P. 陰性除菌例は除菌後 3ヶ月時点で、血小板の増加は認めなかった。

次に除菌療法が有効だった 1 例の経過を示す

仙台市立病院消化器科

*同 内科

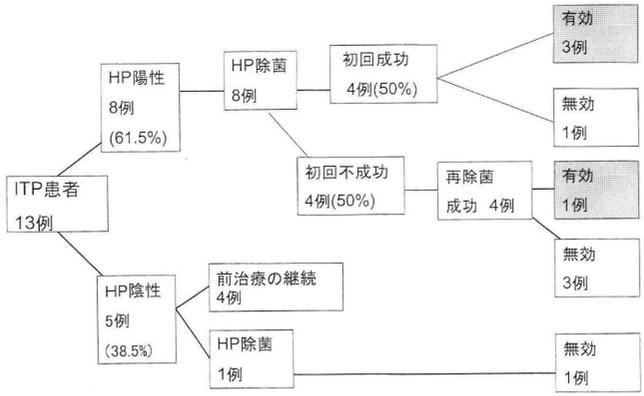


図1. *H. pylori* 感染の結果と除菌後の経過

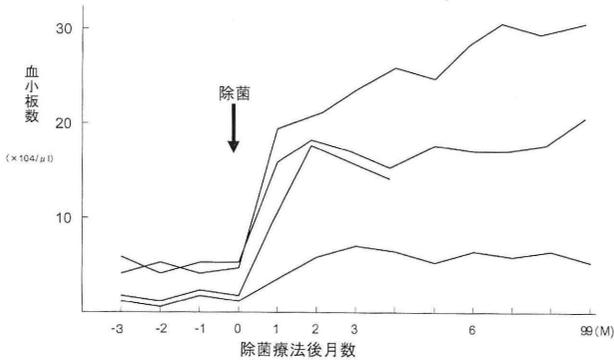


図2. 除菌有効例の血小板の経過

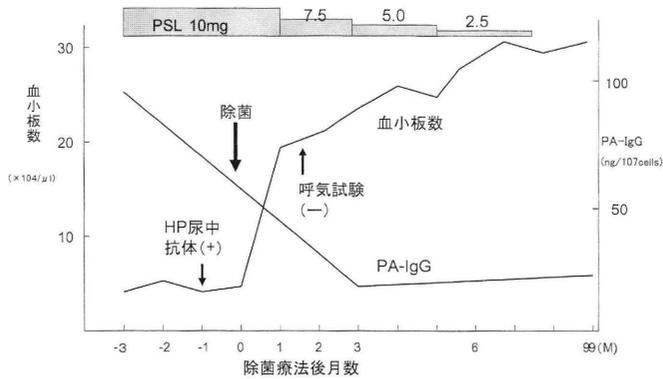


図3. *H. pylori* 除菌有効の1例(41歳男性)の経過

(図3)。41歳男性で、1年前に脾摘を施行したが反応せず、プレドニゾロン10mgで維持されていた。平成13年5月に*H. pylori*の尿中抗体陽性を診断した後、同年6月に除菌療法を施行したとこ

ろ、1ヶ月後には血小板20万以上への増加を認めた。約1ヶ月後に尿素呼気試験で陰性となり、除菌療法の成功を確認した。以後プレドニゾロンを漸減したが血小板は20万以上を維持し平成14年2

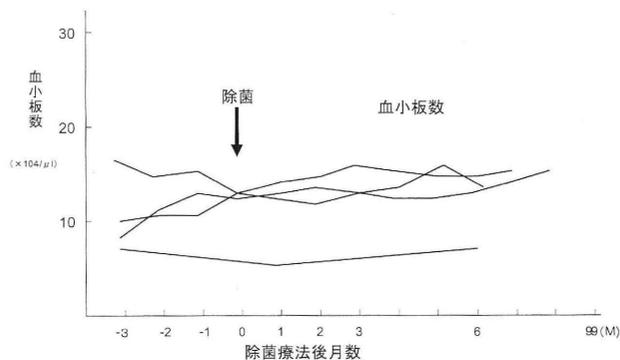


図4. 除菌無効例の血小板の経過

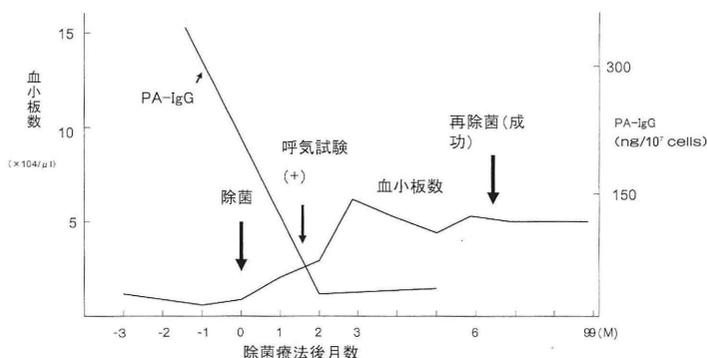


図5. 初回除菌不成功時より反応が認められた1例の血小板とPA-IgGの経過

月にプレドニゾロン離脱を得た。PA-IgGも除菌療法後、低下を認めた。

次に除菌無効4例の血小板の経過を示す(図4)。無効例では有効例との間に背景や前治療などの要因に明らかな差異は見られなかった。ただし除菌前より血小板が10万以上あり、PA-IgGが始めより低値であった例が4例中3例と目立つ傾向にあった。

次に初回除菌不成功時より反応が認められた1例の経過を示す(図5)。3年前脾摘術を施行したが反応不良だった。そこで平成13年4月初回の*H. pylori*除菌療法を施行したところ、2ヶ月後には呼吸テスト陽性だったが血小板は7万まで増加し、以後プレドニゾロンの減量が可能となった。PA-IgGも除菌前308 molecules/Pltから除菌後35 molecules/Pltへと低下を認めた。その後再除菌を行い、除菌に成功したが、その後の有意な血小

板の増加は見られなかった。

考 察

ITPは細菌やウイルス感染による抗血小板抗体産生が病因の一つと考えられており、1998年にイタリアのGasbarrini¹⁾らがITP患者に対する*H. pylori*除菌治療成績を初めて報告して以来、*H. Pylori*感染との関連が報告されるようになってきた。*H. Pylori*感染がITPをおこす機序については詳細不明だが、感染により胃粘膜に多核白血球、マクロファージ、形質細胞などの炎症細胞浸潤によるIL-1、IL-6、TNF- α などのサイトカインの誘導、胃粘膜上皮からのIL-8を介した好中球の活性化、Th1優位の免疫反応、HSPによる γ/δ T細胞の誘導、MHC classIIの発現増強などが起こるとされており、このような慢性的免疫学的刺激の持続による抗血小板自己抗体産生の可能

性が考えられている²⁾。また、*H. Pylori* は胃上皮の LewisX, Y や糸球体毛細血管、腎尿管上皮、唾液腺管上皮などのヒト抗原と類似・共通抗原を有することが示されており、菌体抗原に対する血小板の交差反応による自己抗体産生の可能性も示唆されている²⁾。これらの抗血小板自己抗体は主に脾、骨髄のリンパ球により産生されているといわれ、ITP 治療法の一つである脾摘は抗産生部位の除去と血小板破壊場所の除去という2つの意味で施行されている⁴⁾。PA-IgG が血小板の膜抗原に結合し、脾、肝、骨髄の網内系細胞（主にマクロファージ）に貪食されたり、補体と結合し補体依存性細胞溶解により血管内で破壊されることにより、血小板が減少する。

今回の検討例での年齢中央値は47歳で *H. pylori* 感染率は62% (8/13) であった。健常日本人の *H. pylori* 感染率は1950年以前生まれ(53歳以上)で約70~80%、1950年以降生まれで(53歳以下)約25~40%と報告されており¹⁾、ITP の *H. P.* 感染率は健常人と同等か、53歳未満でやや高いと考えられている。また本検討での初回除菌成功率は50% (4/8) であった。当科で2000年11月から2001年10月まで155例での検討での成功率85.2% に対し、やや低いが、症例数が少ないため比較検討は困難であった。

除菌例での血小板に対する有効率も50% (4/8) であったが、2001年の Emilia らの報告³⁾ では除菌に成功した *H. pylori* 陽性患者の50% (6/12) に除菌後に血小板が増加したとしている。また Kohda らと Hoshino^{5,6)} らが ITP 患者の *H. pylori* 感染率は各々62.5% (25/40)、63.6% (14/22)、除菌成功例の有効率は各々63.2% (12/19)、38.4% (5/13) と報告している。佐藤ら⁶⁾ は除菌治療の有効率から推測して、我が国においては、*H. pylori* 陽性 ITP 患者の約半数に *H. pylori* が関与しているのではないかと述べている。

前治療の有無における有効率の差は幸田らの報告¹⁾ でも無いとされており、当科でも有効例4例中3例が PSL で血小板が増加せず脾摘術を施行し、その後も血小板の増加をみない難治例であったが、*H. pylori* 除菌により血小板の増加と PSL

減量をはかれており、難治例に対しても有効で、その差はないものと考えられた。有効例と無効例の背景因子にも特に傾向は認めず、現時点では除菌前での有効、無効の予測は困難であると言える。また今回は、ITP という血小板の少ない、出血のリスクを持った患者を対象としたことから、*H. pylori* 陽性診断、除菌判定において、内視鏡下生検などは極力行わず、侵襲の少ない尿素呼気試験を中心に行った。このため、除菌や ITP と消化管病変の有無の関連など内視鏡的な背景については検討しなかった。

オメプラールにより ITP 患者の血小板が増加したという報告⁷⁾ があることから今回、H.P. 陰性例にも除菌療法を施行してみたが、(26歳男性、PSL 20 mg 投与中で H15年3月除菌施行) 除菌3ヵ月後の現在のところ Plt は2~3万と増加傾向はみられていない。他に陰性例に除菌したという報告は未だ無く、今後の検討が待たれる。

初回除菌不成功であったが血小板の増加が見られた例については、初回除菌後の尿素呼気試験が陽性ではあったものの、呼気中の ¹³C の増加率 $\Delta^{13}C$ が cut off 値 2.5% に近い 3.3% と低い値を示し、*H. pylori* 菌量の減少が考えられた。この *H. pylori* 菌量の減少が、前述したような、感染に伴う血小板減少の作用機序に、抑制的に働いた可能性が示唆された。

PA-IgG については、有効例の4例中3例が除菌前後で PA-IgG 値を測定しており、3例とも 200~300 molecules/Plt → 30 molecules/Plt 前後へ低下を認めた。無効例では4例中1例のみ除菌前後で測定しておりその1例は30前後(正常9~25)と低値のままだった。ITP において PA-IgG は、現在では固相酵素結合免疫測定法 (enzyme linked immunosorbent assay: ELISA) により血小板から分離した血小板膜糖蛋白 (GP1b-IX, または GPIIb-IIIa) を認識する自己抗体の存在を認識する方法が用いられており、測定の性質上血小板に対する自己抗体のほか、血小板特異抗原や HLA に対するいわゆる同種抗体や、血小板の Fc 受容体を介して結合する免疫複合体のいずれかを区別することができず、同種抗体や

免疫複合体の存在する疾患(SLE, 肝硬変, AIDS, ウイルス感染症など)でも上昇し, 感度は高いが特異度は低い⁴⁾とされ, ITP 治療の指標も主に出血傾向と血小板数でみるため, 除菌効果の指標となりうるかどうかは今後検討が必要と思われる。

H. pylori 除菌療法の副作用は, 今回の検討では明らかなものは見られなかった。当科での 155 例の検討でも軟便や下痢 6 例 3.8%, 蕁麻疹 5 例 3.2% と軽微でその頻度も少ないことから, ITP 患者に対する *H. pylori* 除菌療法は, PSL などの副作用, 脾摘の侵襲等を考慮すると, 一度試してみる価値のある治療法として, 特に, 出血傾向のない血小板 3 万から 5 万程度の緊急性の少ない例では first choice にもなりうると思われる。有効例では永続的な効果が期待できると報告されている¹⁾。

ま と め

当院の ITP 患者について *H. pylori* 感染および除菌療法の効果について検討した。陽性患者 8 例中 4 例 50% に除菌療法が有効だった。ITP と *H. pylori* 感染との間には慢性的な免疫刺激からの自己抗体産生等の機序が考えられている。ITP 症例の中には *H. pylori* 除菌療法に反応する群が存在

し, 重篤な副作用もないことから, 有用な治療法の 1 つとなりうると考えられた。

尚, 本論文の要旨は第 175 回日本消化器内科学会東北地方会 (2003 年 7 月福島市) にて発表した。

文 献

- 1) Gasbarrini A et al: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* **352**: 878, 1998
- 2) 幸田久平 他: *Helicobacter Pylori* 感染症と ITP の関連. *日本臨床* **61**: 644, 2003
- 3) Emilia G et al: *Helicobacter Pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* **97**: 812-814, 2001
- 4) 三輪志郎 他: 血液病学: 1210-1223
- 5) Hashino S et al: Platelet recovery in patient with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J haematol* **77**: 188-191, 2003
- 6) 佐藤竜吾 他: 上部消化管疾患以外の領域におけるヘリコバクターピロリ除菌療法. *日本消化器学会誌* **100**: 1295-1301, 2003
- 7) 熊谷隆志 他: オメプラールが有効であった ITP の 1 例. *臨床血液* **42**: 124, 2001