

原著

慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の効果

小松知子¹⁾ 玉井佳子¹⁾ 山形和史¹⁾ 澤村典子¹⁾
間山恒¹⁾ 三上達也¹⁾ 下山克¹⁾ 福田眞作¹⁾
棟方昭博¹⁾ 高見秀樹²⁾

抄録 慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 22例を対象に *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染を検査し、感染陽性者18例中 informed consent を得られた17例に除菌療法を施行して、ITPに対する治療効果を検討した。15例で除菌に成功 (除菌成功率88.2%) した。8例で血小板数が10万/ μ l以上となる完全寛解となり、軽快が1例 (有効率60%) で、6例は不変であった。有意差はみられなかったが、治療前の血小板関連 IgG (PAIgG) 低値例が奏効する傾向があった。Grade 2 の発疹が3例、Grade 1 の下痢が2例にみられた他は重篤な有害事象を認めず、除菌療法を中止した症例はいなかった。*H.pylori*陽性ITPに対する除菌療法は重篤な副作用なしに優れた奏効率を示した。今後標準的治療の第一選択治療のひとつとして確立されたいと考えられた。

弘前医学 56:9-14, 2004

キーワード: 特発性血小板減少性紫斑病; ヘリコバクターピロリ菌; 血小板関連IgG; 除菌; 有害事象。

ORIGINAL ARTICLE

EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

Tomoko Komatsu¹⁾, Yoshiko Tamai¹⁾, Kazufumi Yamagata¹⁾, Noriko Sawamura¹⁾,
Ko Mayama¹⁾, Tatsuya Mikami¹⁾, Tadashi Shimoyama¹⁾, Shinsaku Fukuda¹⁾,
Akihiro Munakata¹⁾, and Hideki Takami²⁾

Abstract The prevalence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and the effect of its eradication in 22 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) were studied. *H. pylori* infection was detected in 18 patients, and its eradication was obtained in 15 of 17 infected patients (88.2%). *H. pylori* eradication led 8 patients to a complete response (platelets $>100 \times 10^9/L$), and 1 to a partial response (platelets $50-99 \times 10^9/L$) (effective rate 60%). The patients with low level of PAIgG before eradication tend to achieve complete response compared with the other cases. Toxic effects of Grade 2 of skin rash appeared in 3 patients and Grade 1 of diarrhea in 2 patients, and all patients could continue the medication without severe toxic effects. *H. pylori* eradication may be considered as the first line therapy for ITP.

Hirosaki Med. J. 56:9-14, 2004

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP); *Helicobacter pylori* (*H.pylori*); platelet-associated IgG (PAIgG); eradication, toxic effect.

¹⁾ First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

²⁾ Department of Medical Laboratory Technology, Hirosaki University School of Health Sciences.
Correspondence: T. Komatsu

Received for publication, April 13, 2004

Accepted for publication, May 20, 2004

¹⁾ 弘前大学医学部内科学第一講座

²⁾ 弘前大学医学部保健学科病因・病態検査学講座

別刷請求先: 小松知子

平成16年4月13日受付

平成16年5月20日受理

結 言

Helicobacter pylori (以下*H. pylori*) 感染は上部消化管疾患のみでなく各種の非消化器疾患との関連が注目されている^{1~4)}。血液疾患領域においても特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura ; 以下ITP) に対する*H. pylori*除菌療法の有効性が示され^{5~9)}、ITPに対する新たな治療戦略となる可能性が示唆されている。

今回我々は、弘前大学医学部附属病院第一内科における慢性ITP 22症例の*H. pylori*感染状況、除菌療法の治療効果、有害事象ならびに長期経過について検討した。

対 象

平成13年4月から平成14年12月まで当科で診療した慢性ITP 22例を対象とした。急性型の可能性のある例、当科通院回数が年間3回以下の例は今回の検討から除外した。年齢は17歳から69歳(年齢中央値:48歳)、男性8例女性14例であった。

方 法

Informed consent が得られた慢性ITP症例に対して、*H. pylori*感染の有無を尿素呼気試験 (¹³C urea breath test; 以下UBT)、抗*H. pylori* IgG抗体 (抗HPIgG抗体) を用いて検査した。除菌療法を希望した感染陽性例には、lansoprazole 60 mg/日, amoxicillin 1500 mg/日, clarithromycin 400 (または800) mg/日を2分服で7日間服用する標準除菌療法を施行した。除菌不成功例で再除菌を希望した例にはclarithromycin を metronidazole 750 mg/日に変更した再除菌療法を追加した。

効果判定基準

*H. pylori*感染の除菌判定は除菌療法終了後4週間以上経過後にUBTにて行った。

血小板増加に対する有効性は、厚生省特発性造血障害研究班ITP分科会による治療効果判定基準¹⁰⁾に従った。すなわち除菌後無治療で血小板数が10万/ μ l以上を維持しているものを完全寛解、10万/ μ l以上だが維持療法を要するものを不完全寛

表1 患者背景

除 菌	除菌後成績	症例	年齢・性別	罹病期間 (月)	前治療	発症時 血小板数 (万/ μ l)	除菌前 血小板数 (万/ μ l)	除菌前PAIgG (ng/10 ⁷ plts) (A 社) (B 社)	除菌前抗 HPiG (U/ml)	除菌前 UBT Δ (%)	
成 功	完全寛解	1	38 F	初発	なし	5.2	5.2	24.9	53.3		
		2	56 M	84	加味婦脾湯 セファランチン	3.6	5.6	7.7		87	20.5
		3	27 F	3	なし	3.0	2.0	31.3		153	7.3
		4	59 F	72	なし	6.5	10.8	8.2		141	7.2
		5	69 M	72	なし	6.1	3.2	9.3		104	
		6	20 F	4	プレドニゾン	1.6	14.0		286.0		
		7	39 F	3	なし	6.7	6.1		131.7	99	95.7
		8	17 M	初発	プレドニゾン	2.7	3.4	22.6	78.2	111	16.6
	軽 快	9	48 M	9	プレドニゾン	5.0	0.5	96.3	400.0	109	35.8
	無 効	10	61 M	初発	プレドニゾン	1.3	1.3	57.0	1694.0	113	14.8
		11	60 F	70	プレドニゾン	0.3	1.0	74.4		20	34.4
		12	51 M	104	プレドニゾン	3.0	1.1		229.0	63	7.2
		13	49 F	42	なし	4.9	6.4	40.3		115	
		14	27 F	90	なし	3.5	1.9	57.0		84	22.8
		15	56 F	24	プレドニゾン	2.8	14.2	7.7		47	4.4
不成功		16	35 F	18	なし	不明	7.4	27.7		174	19.6
	17	37 M	初発	なし			24.9		139	23.4	

PAIgGの測定は、A社、B社ともに測定している場合は、同時期に測定したものである。

測定方法は両者ともにサンドイッチELISA法である。

基準値はA社は5~25ng/10⁷platelets, B社は9~25ng/10⁷plateletsである。

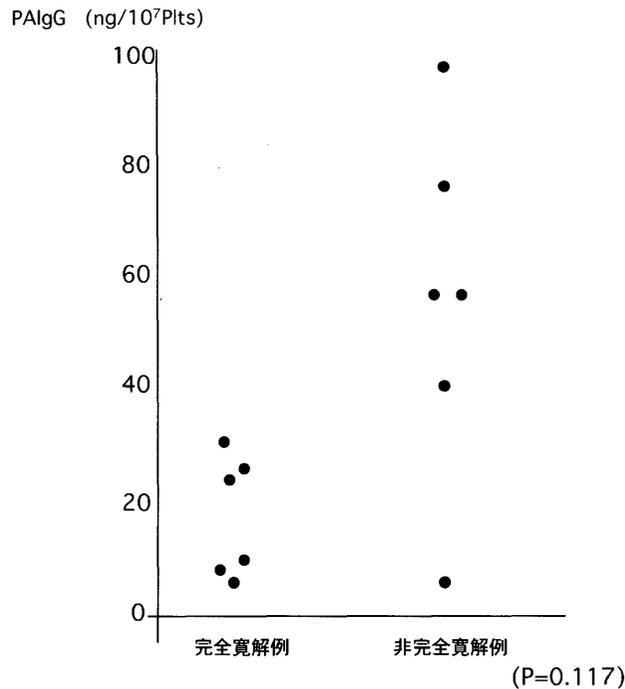


図1 除菌前PAIgG値 (A社) と除菌成功後の血小板増加との関係。完全寛解は、除菌後無治療で血小板数が10万/ μ l以上を維持しているものと定義した。

解，血小板数が5.0～9.9万/ μ lで治療前に比べて2.0万/ μ l以上増加したものを軽快，5.0万/ μ l以下だが治療前に比べて2.0万/ μ l以上増加したものをやや軽快，血小板数の変動が2.0万/ μ l以内のものを不変，2.0万/ μ l以上減少した場合を悪化とした。

結 果

*H. pylori*感染状況と除菌成績

*H. pylori*感染診断を受けた22例中18例(81.8%)が*H. pylori*感染陽性であった。除菌療法を希望しなかった1例を除いた17例で標準的除菌療法を施行し，除菌成功例は13例であった。標準的除菌療法が不成功であった4例のうち再除菌を希望した2例で再除菌療法を施行し，1例が除菌に成功，不成功の1例は再除菌療法にminomycinを加えた4剤併用除菌療法を施行し，3回目の除菌にてはじめて除菌に成功した。最終的な除菌成功例は15例(88.2%)であった。除菌療法を受けた各患者背景を表1に示す。

血小板増加効果

除菌成功15例中完全寛解は8例，軽快は1例(症例9)，不変が6例で，悪化例はなかった。除菌不成功の2例では，血小板数に変動は認められなかった。*H. pylori*除菌による血小板数増加の有効率(軽快以上)は60%であった。

除菌成績と各患者背景・臨床検査値(表1)

除菌成功15例中血小板増加がみられた奏効例9例と不変例6例では，年齢・性別，罹病期間，前治療の有無・治療内容，除菌前血小板数，抗HPIgG値，UBT値のいずれも有意な差を認めなかった。A社で測定した治療前platelet-associated IgG (PAIgG)は，完全寛解例では軽快・不変例に比して低値を示す傾向があったが有意差はなかった($p=0.117$ ，図1)。

除菌後の長期経過

完全寛解の8例中7例は除菌療法終了後2～8週で速やかに血小板が増加し10万/ μ l以上になった。1例(症例5)は徐々に血小板が増加して，除菌後1年で血小板数が10万/ μ l以上になった。

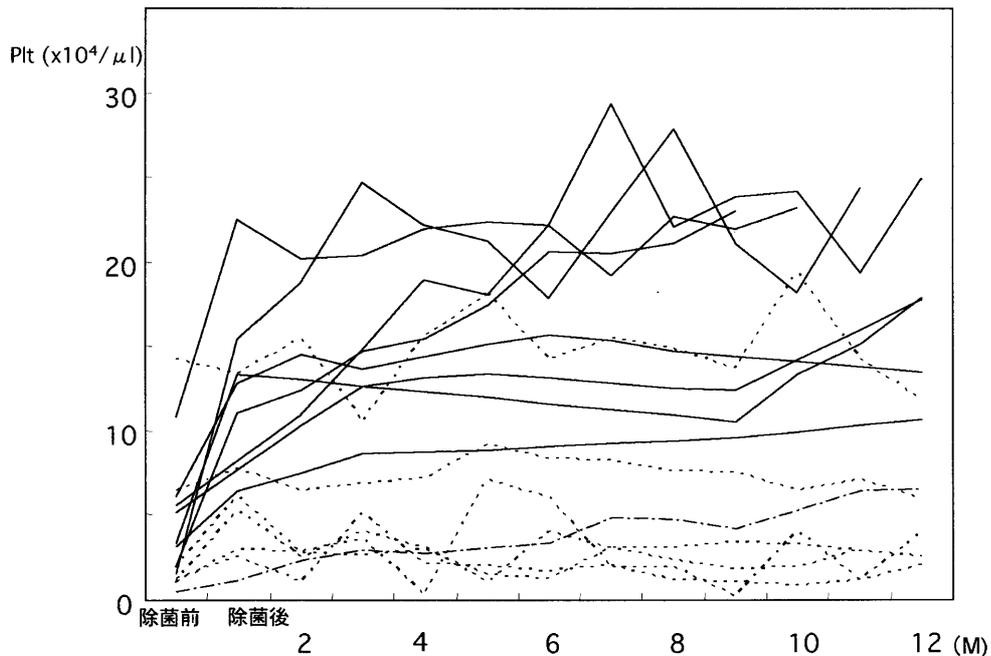


図2 除菌成功15例の除菌後血小板数の推移。
除菌成功15例のうち完全寛解9例を実線(——), 軽快1例を破線(-----),
無効6例を点線(.....)で示した。

軽快の1例(症例9)は除菌6ヶ月後まで血小板数に変動はなかったが, その後徐々に血小板が増加した。除菌成功15例における除菌後の血小板数の推移を図2に示す。

除菌成功例において, 抗HPIgG抗体は経過とともに減少し, 3ヶ月~1年で陰性化した症例が多かったが, 1年半以上経過しても陰性化しない例もあった(症例4, 13)。PAIgGは経過とともに減少する例, 変動する例様々で一定の傾向はみられなかった。抗HPIgG抗体, PAIgGともに, 除菌奏効例, 不変例で変動に差はなかった。

有害事象

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria に準じて判定した有害事象は17例中5例(29.4%)に認められた。Grade 2の発疹が3例(症例13, 14, 16), Grade 1の下痢が2例(症例3, 9)であった。発疹は, 3例とも薬剤服用6~8日目に出現したが, いずれも対症療法・経過観察で軽快し除菌療法を中断した症例はいなかった。

考 察

*H. pylori*感染は, 最近では消化管疾患のみでなく, 慢性関節リウマチ¹⁾, 自己免疫性甲状腺疾患²⁾, ITPなどの自己免疫疾患や, 慢性蕁麻疹³⁾や冠動脈疾患⁴⁾など多岐にわたる疾患との関連が注目されている。ITPに対する*H. pylori*除菌療法の有効性は1998年イタリアのGasbarriniら⁵⁾, Emilinaら⁶⁾の報告以来, 世界各国の多施設で追試が行われている。先進諸国の中ではスペインとともに高い*H. pylori*感染率を有する本邦における治療成績はイタリアの報告と同様にITPに対する有効率は50~90%と優れた成績であり^{7~9)}, 我々の施設における有効率も60%と同様の成績であった。*H. pylori*除菌がITPにおける血小板増加に有効な治療法であるとの報告が多い一方で, スペインのJarqueら¹⁰⁾は除菌成功者で3ヵ月後に血小板増加が見られたのは13%のみで除菌不成功群や*H. pylori*陰性群とに差を認めず, 除菌とITPの治療成績に関連性はないとしている。フランス

のMichelら¹²⁾も*H. pylori*感染とITPの関連性には否定的であった。いずれにしても、*H. pylori*感染の病原性は宿主側の免疫反応性と菌株側の因子によって決定されるものである¹³⁾ため、人種や*H. pylori*株による違いなどが関与している可能性がある。今後広範囲にわたる*H. pylori*感染とITPの関係の検討が待たれる。

*H. pylori*除菌によるITPの血小板増加の機序は、いまだ解明されていない。除菌に使用した薬剤の直接反応である可能性は、①除菌失敗例では血小板増加がみられなかったこと、②胃・十二指腸潰瘍で除菌した症例では血小板増加がなかったこと⁹⁾、③血小板増加までの期間は除菌終了後から数日から数ヶ月まで幅広い（多くは2～8週間）こと^{5,6,9)}などから否定的である。現在では、*H. pylori*菌体と血小板との共通抗原に対する交差反応の可能性や、*H. pylori*の慢性的な感染がある種のサイトカインを誘導して宿主の免疫担当細胞を刺激することによってITPをはじめとする自己免疫疾患が誘導されるという可能性などが有力視されている。前者は*H. pylori*が胃上皮のLewis X, Y抗原や糸球体毛細血管、腎尿細管や唾液腺の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いる^{14,15)}ことから血小板に対しても交差反応する可能性を示している。後者に関しては、*H. pylori*感染により胃粘膜上皮からinterleukin (IL)-8が誘導され好中球活性化が生じ、浸潤した炎症細胞から種々のサイトカイン(IL-1, IL-6, tumor necrotizing factor- α (TNF- α)など)が誘導される^{16,17)}ことから生体における種々の免疫反応が惹起されると想定されている。

除菌後の血小板増加は除菌終了2～8週間後から見られる場合が多く、これらは除菌による抗血小板抗体産生の低下で説明しやすい。しかし少数ではあるが、除菌直後より血小板が増加する例を経験する。これらの症例は抗血小板抗体の産生が低下するだけでなく、除菌によるサイトカインの変化によって血小板破壊の場である網内系細胞の沈静化が関わっているものと推察され、今後の解明が待たれる分野である。

最近*H. pylori*のある菌株が von Willebrand 因子と血小板膜蛋白 glycoprotein(GP)Ib の結合に

関与し、さらに*H. pylori*に結合したIgGと血小板膜上のFcレセプター(Fc γ RIIA)と結合するという二つの経路によって血小板を活性化することが報告された¹⁸⁾。このことは、*H. pylori*と血小板の直接の関与を示すものであり、ITPとの関連を考えるうえでも興味深い。

今回我々は、当科で診療した*H. pylori*陽性ITPに対する除菌療法の有効性について検討した。有効率は60%であり、他施設の報告とほぼ同様の成績であった。*H. pylori*陽性ITPに対する除菌療法は、現時点での標準治療であるステロイド治療や摘脾などにも遜色ない有効率が得られた。除菌療法は重篤な副作用がほとんどないことから、ステロイドの副作用や摘脾の侵襲を考慮すると標準的治療として第一選択治療のひとつとして確立されることが望ましい。出血傾向の少ない症例において、除菌療法は第一選択とする価値のある治療法と考える。しかし、除菌療法後の血小板増加反応は数週から数ヶ月を要することが多いため、出血傾向が強い場合には即効性のあるステロイド治療の先行あるいは併用を考慮すべきである。

また、どのような症例に除菌療法の効果が期待できるかを明らかにすることは、ITPに対する除菌療法の位置づけのためにも重要であるが、今のところ確立されたものはない。我々の検討では治療前のPAIgG低値の症例が奏効する傾向があった(p=0.117)が、症例数が少なく有意差はみられなかった。他施設では治療前PAIgG値と奏効率は相関しないという報告が多いが、大部分は測定施設がB社であり、我々の場合もB社で測定したPAIgG値とは相関がみられなかったことから、PAIgG測定法と除菌効果との関連をさらに検討すべきと考える。また、他施設の報告では除菌後PAIgG値は有意に低下したとの報告が多いが、当科での検討ではPAIgG値の変化に特徴的なものは認めなかった。今後、本邦での大規模な多施設共同での臨床研究のうえ、治療成績ならびに除菌療法の意義の検討、治療指針への組み込みが望まれる。

文 献

- 1) Zentilin P, Savarino V, Garnerio A, Accardo S, Seriola B. Is Helicobacter pylori infection a

- risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? *Gastroenterology* 1999;116:503-4.
- 2) de Luis DA, Varela C, de La Calle H, Canton R, de Argila CM, San Roman AL, Boixeda D. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:259-63.
 - 3) Dauden E, Jimenez-Alonso I, Garcia-Diez A. *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Int J Dermatol* 2000;39:446-52.
 - 4) Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Camm AJ, Northfield JC. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-9.
 - 5) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
 - 6) Emilia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:812-4.
 - 7) Tohda S, Ohkusa T. Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Hematol* 2000;65:329-30.
 - 8) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Hirayama Y, 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* 2002;118:584-8.
 - 9) Hino M, Yamane T, Park K, Takubo T, Ohta K, Kitagawa S, Higuchi K, et al. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2003;82:30-2.
 - 10) 藏本 淳. 特発性血小板減少性紫斑病分科会. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和63年度研究業績報告書. 1989;68-9.
 - 11) Jarque I, Andreu R, Llopis I, De la Rubia J, Gomis F, Senent L, Jimenez C, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001;115:1002-3.
 - 12) Michel M, Khellaf M, Desforgues L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, Bierling P. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002;162:1033-6.
 - 13) Shimoyama T, Crabtree JE. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998;43(suppl):S2-5.
 - 14) Gasbarrini A, Franceschi F. Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 1999;53:223-6.
 - 15) Ko GH, Park HB, Shin MK, Park CK, Lee JH, Youn HS, Cho MJ, et al. Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue. *Helicobacter* 1997;2:210-5.
 - 16) Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. *Helicobacter pylori* induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, monocyte chemoattractant protein-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:473-80.
 - 17) Bliss CM Jr, Golenbock DT, Keates S, Linevsky JK, Kelly CP. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide binds to CD14 and stimulates release of interleukin-8, epithelial neutrophil-activating peptide 78, and monocyte chemoattractant protein 1 by human monocytes. *Infect Immun* 1998;66:5357-63.
 - 18) Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, Cox DM. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003;124:1846-54.