

成人特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する *Helicobacter pylori* 除菌療法の臨床病理学的検討

末盛晋一郎, 和田 秀穂, 近藤 敏範, 中西 秀和, 末次 慶收,
三上 誠, 辻岡 貴之, 伊藤 満*, 通山 薫*, 定平 吉都**,
杉原 尚

近年, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染を合併した成人特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に *H. pylori* 除菌療法が有効であることが報告されている。今回, 当科において22例の *H. pylori* 感染陽性の ITP 症例に対して除菌療法を行ない除菌成功例の56%に血液学的寛解が得られた。*H. pylori* 除菌による血小板数増加機序の1つとして, 抗 *H. pylori* 抗体の血小板に対する交叉反応が考えられているが, 抗 *H. pylori* 抗体が除菌療法後に消失したにも関わらず血小板数の改善が認められなかった症例もあり, 複数の因子が複雑に関与していることが示唆された。*H. pylori* 除菌療法は重篤な副作用も認められず, *H. pylori* 陽性 ITP ではまず除菌を行なうことが得策と考えられた。 (平成17年11月22日受理)

Clinicopathological Study of *Helicobacter pylori* Eradication in Adult Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.

Shinichiro SUEMORI, Hideho WADA, Toshinori KONDO,
Hidekazu NAKANISHI, Yoshimasa SUETSUGU, Makoto MIKAMI,
Takayuki TSUJIOKA, Mitsuru ITOH*, Kaoru TOHYAMA*,
Yoshito SADAHIRA **, Takashi SUGIHARA

There have been many reports that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication induces platelet recovery in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). In our 22 adult ITP patients who were *H. pylori* positive, *H. pylori* eradication resulted in hematological complete remission in 56%. One reason for platelet count recovery may be cross-reaction for platelets by anti-*H. pylori* IgG. However, in some patients there was no platelet count recovery with the disappearance of anti-*H. pylori* IgG suggests that other factors may exist. In our study, eradication of *H. pylori* had no obvious adverse effects. This suggests that *H. pylori* eradication could be useful for the first line therapy of *H. pylori* positive ITP patients. (Accepted on November 22, 2005) *Kawasaki Igakkaishi* 31(4): 243-248, 2005

Key Words ① Idiopathic thrombocytopenic purpura ② *Helicobacter pylori*

川崎医科大学 血液内科

Division of Hematology, Department of Medicine, Kawasaki
Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama,
701-0192 Japan
Department of Clinical Pathology
Department of Pathology

* 同 検査診断学

** 同 病理学

e-mail address : suemori@med.kawasaki-m.ac.jp

③ Eradication

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する治療として従来からステロイドホルモンや免疫抑制剤の投与, γ グロブリン大量療法, 摘脾等が行われてきた。近年, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陽性 ITP に対する除菌療法の有効性が次々に報告され, 注目される治療法となっている^{1)~4)}。今回, 当科で経験した成人 ITP に対する *H. pylori* 除菌療法の有効性について臨床病理学的に検討した。

対象と方法

H. pylori 感染の有無は ¹³C-尿素呼吸試験 (UBT) を用いて診断した。また一部の例外を除いて血中の抗 *H. pylori* 抗体を同時に測定し比較検討した。なお抗 *H. pylori*-IgG 抗体検査 (以下 *H. pylori*-IgG と略す) には, 協和メディックス社のデタミナー *H. pylori* 抗体 J キットを用いた。

(対象症例)

当科で診断された成人 ITP 症例で平成13年10月から15年1月までの16カ月間に除菌療法を施行し, その後の経過観察期間が2年以上あったものを対象とした。対象患者数は22例で性別は女性16例, 男性6例で, 年齢は22~85歳 (平均59歳) である。

初診時の血小板数は $0.2 \sim 9.7$ 万/ μ l (平均 2.9 万/ μ l) で, 除菌療法開始時の血小板数は $0.2 \sim$

8.3 万/ μ l (平均 2.9 万/ μ l) であった。また除菌療法開始までの罹患期間は7日~22年と幅広く分布していた。除菌療法前の ITP 治療歴は, 免疫抑制剤 (プレドニゾロン, ビンクリスチン, アザチオプリン) が6例, ダナゾールが2例, 免疫抑制剤とダナゾールの併用が6例, 免疫抑制剤とダナゾールと摘脾の併用が3例に施行され, 無治療は5例であった。このうち免疫抑制剤とダナゾールを併用した1例を除き, 除菌療法後も除菌療法前の治療薬を継続投与した。

ITP の治療効果は厚生省特定疾患「特発性造血障害」調査研究班の治療効果判定基準 (Table 1) を用いて評価し, 完全寛解と不完全寛解を ITP の血液学的寛解と判定した。

(除菌療法)

インフォームド・コンセントを得た後に, ランソプラゾール $30 \text{ mg} \times 2/\text{日}$, アモキシシリン $750 \text{ mg} \times 2/\text{日}$, クラリスロマイシン $200 \text{ mg} \times 2/\text{日}$ の3者併用を7日間行なった。初回除菌失敗例については同意が得られた症例に限って6カ月後にラベプラゾールナトリウム $10 \text{ mg} \times 2/\text{日}$, アモキシシリン $750 \text{ mg} \times 2/\text{日}$, メトロニダゾール $250 \text{ mg} \times 2/\text{日}$ の3者併用を再除菌療法として7日間行なった。

除菌効果の判定は除菌療法開始から6週間後にUBTを行い, 2.5パーミル未満を陰性とし除菌成功と診断した。また *H. pylori*-IgG は原則として除菌後12カ月経過した時点で測定し, 陰性化を判定した。

(骨髓病理評価)

一部の症例において骨髓でのBリンパ球, Tリンパ球の動態を検討する目的で, 骨髓標本上の骨髓巨核球周囲に存在するCD20陽性Bリンパ球, CD79a陽性Bリンパ球, CD3陽性Tリンパ球数を測定しコントロール群と比較検討した。なおコントロール群には骨髓病変を有しない無治療の血液疾患を選

Table 1. ITP 治療効果判定基準

完全寛解	血小板数 ≥ 10.0 万/ μ l で無治療
不完全寛解	血小板数 ≥ 10.0 万/ μ l であるが, 維持療法が必要
軽快	血小板数 $5.0 \sim 9.9$ 万/ μ l で治療前に比べ ≥ 2.0 万/ μ l 増加
やや軽快	血小板数 < 5.0 万/ μ l であるが, 治療前に比べ ≥ 2.0 万/ μ l 増加
不変	治療前に比べ血小板数 < 2.0 万/ μ l の変動
悪化	治療前に比べ血小板数 ≥ 2.0 万/ μ l の減少

(完全と不完全を血液学的寛解とした)

出した。評価の方法は採取した骨髓液のクロット標本に免疫染色を行い、巨核球周囲の CD20 (L26) 陽性細胞、CD79a 陽性細胞、CD3 陽性細胞を目視にてカウントした。検鏡は倍率を 10×40 倍とし、巨核球が視野の中心になるようにしてその視野の CD20 陽性細胞、CD79a 陽性細胞、CD3 陽性細胞の数をそれぞれカウントした。1 視野に 1 個以上の巨核球が見られる場合はカウントせず、1 視野に巨核球が 1 個の視野を選んでカウントした。

(統計学的解析)

まず分散が等しいかどうか F 検定で判定し、分散が等しい場合はスチューデントの t 検定を行い、分散が等しくない場合にはウェルチの t 検定を用いて解析した。

結 果

対象患者 22 例中、除菌成功例 (UBT 陰性化) は 18/22 例 (82%) で、除菌不成功例 (UBT 陽

性持続) は 4/22 例 (18%) であった。除菌成功例のうち血液学的寛解群は 10/18 例 (56%) であった。また軽快が 1/18 例、やや軽快及び不変が 7/18 例でこれらを併せた血液学的非寛解群は 8/18 例 (44%) であり、少なくとも悪化は 1 例も認められなかった。血液学的寛解群 10 例においては血小板数が 10 万/ μ l を超えるまでの期間は除菌療法開始後 28~224 日 (平均 84 日) であった。

この除菌成功例 (18 例) における血液学的寛解群 (10 例) と非寛解群 (8 例) について年齢、性別、除菌前血小板数、除菌までの罹患期間、ITP 治療歴、除菌後 *H. pylori*-IgG 陰性化率を比較し Table 2 に示した。血液学的寛解群 10 例のうち除菌後に *H. pylori*-IgG が陰性化した症例が 5 例 (50%) あったが、残りの 5 例は除菌 12 カ月後でも抗体は陰性化しなかった。一方血液学的非寛解群 8 例中、除菌後に *H. pylori*-IgG が陰性化していた症例が 3 例 (38%) 認められた。

Table 2. 除菌成功例 (18 例) における血液学的寛解群と非寛解群の比較

		寛解群 (56%=10例)	非寛解群 (44%=8例)
1. 年齢(歳)	15~40	0 (0%)	2 (25%)
	40~60	6 (60%)	2 (25%)
	60<	4 (40%)	4 (50%)
2. 性別(男:女)		3:7	1:7
3. 除菌前血小板数(万/ μ l)	1>	1 (10%)	6 (75%)
	1~3	1 (10%)	1 (12.5%)
	3~5	7 (70%)	0 (0%)
	5~10	1 (10%)	1 (12.5%)
4. 除菌までの罹患期間(月)	1>	1 (10%)	1 (12.5%)
	1~6	1 (10%)	1 (12.5%)
	6~12	0 (0%)	0 (0%)
	12~24	3 (30%)	0 (0%)
	24<	5 (50%)	6 (75%)
5. ITP 治療歴	なし	2 (20%)	1 (12.5%)
	あり	8 (80%)	7 (87.5%)
6. 除菌後 HP-IgG 陰性化率 (除菌 12 ヶ月後に判定)		5 (50%)	3 (38%)

Table 3. 初診時骨髓クロット標本の比較
- 骨髓巨核球周囲の所見 -

	ITP症例：除菌成功例 (n=6)		コントロール群 (n=3)
	寛解群 (n=3)	非寛解群 (n=3)	
CD20陽性 Bリンパ球数	11.6±5.8	14.1±5.9	12.2±1.8
CD79a陽性 Bリンパ球数	24.2±14.8	26.1±13.3	12.8±7.5
			P=0.28
			P=0.38
CD3陽性 Tリンパ球数 (mean±SD)	14.9±3.0	24.5±8.3	14.5±6.5
			P=0.25

次に除菌成功例で除菌後 *H. pylori*-IgG が陰性化した8例のうちから、血液学的寛解群3例、非寛解群3例の合計6例を抽出し、初診時骨髓組織でのBリンパ球、Tリンパ球の動態を検討した。コントロール群は3例とし、ITP症例と同様の方法でCD20陽性細胞、CD79a陽性細胞、CD3陽性細胞の数をカウントし、除菌成功後ITP寛解群、非寛解群との3群間でt検定(危険率=0.05)を行ないBリンパ球、Tリンパ球の動態を評価した(Table 3)。結果として3群間で骨髓クロット標本上のCD20陽性Bリンパ球、CD79a陽性Bリンパ球、CD3陽性Tリンパ球の数に統計学的有意差は認められなかった。しかしながらCD79a陽性Bリンパ球数は除菌療法の有効性に関わらずITP症例の方がコントロール群よりも多い傾向($p=0.38$, $p=0.28$)がみられ、CD3陽性Tリンパ球数についてはコントロール群に比べて除菌成功後ITP非寛解群が多い傾向($p=0.25$)を示した。

考 察

当科での *H. pylori* 陽性ITPを対象とした除菌成功率は82%であり、除菌成功例の56% (10/18例) にITPの血液学的寛解が得られた。重篤な副作用も認められず、2~4年の経過観察

期間において1例を除いて寛解を維持しており、有効な治療法と思われた。再発した1例は、その後慢性関節リウマチが顕在化した症例であった。

今回の臨床病理学的検討から血液学的寛解群は非寛解群と比較すると、除菌療法前の血小板数は比較的高値で、除菌療法までの罹患期間が短期である傾向が認められた。除菌成功後の *H. pylori*-IgG 陰性化と血小板数の改善については明らかな相関は認められず、除菌成功後 *H. pylori*-IgG が陰性化

したにも関わらず血小板数が回復しなかった例を3例認めている。一般にITP症例と健常人において *H. pylori* 感染率に有意差はないことが知られており、現時点で *H. pylori* 除菌療法がITP症例の血小板数を増加させる機序は明らかではない。

最近、ITPに対して抗CD20モノクローナル抗体(rituximab)による治療が奏功した症例が報告されている⁵⁾。このことから実際にITP症例には、骨髓巨核球周囲にCD20陽性Bリンパ球が健常人に比べ多いのではないかと仮説を立て、初診時骨髓クロット標本でその検証を行った。しかし今回の検討では骨髓巨核球周囲のCD20、CD79a、CD3陽性細胞数は、コントロール群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

一般的にはITPに特有の骨髓病変はないとされるが、伊藤ら¹³⁾は免疫学的機序で血小板に対する自己抗体が関連する疾患であるならば、血小板産生のソースである骨髓巨核球に何らかの変化が生じるであろうと仮説を立てITPの骨髓病変を解析している。それによると、小児急性ITPではほとんど全例が免疫組織化学的にコントロール群と比較して有意にCD20陽性Bリンパ球が増加すると報告している。一方成人に多い慢性ITPではCD20陽性Bリンパ球の増加はみられるものの明瞭ではないとしてい

る。我々の解析したCD20陽性Bリンパ球の成績も同様であったが、同じBリンパ球に特異的なマーカーであるCD79aによる解析ではITP症例でやや増加している傾向を認めた。CD20とは分子構造や機能が同一ではないためさらなる検討が必要であろう。また除菌成功ITP非寛解群においてCD3陽性Tリンパ球がやや多い傾向にあるのは、これらの症例が治療に免疫抑制剤を必要とすることを示唆しているのかもしれない。

*H. pylori*除菌によるITP改善の機序は未だ不明であるが*H. pylori*がヒトの胃上皮のLewis X, Y, 糸球体毛細血管, 尿管上皮, 唾液腺管上皮などの抗原と類似・共通抗原を有することが知られており^{6)~8)}, 菌体抗原に対する抗体が血小板と交叉反応する可能性が推測されている。またITP患者の血小板膜糖蛋白では何らかの原因で分子構造の修飾を受けたGPⅡb-Ⅲaが発現され, GPⅡb-Ⅲa由来のcrypticペプチドとして提示されると, 正常のT細胞レパトワに存在するGPⅡb-Ⅲaのcrypticペプチドを認識するT細胞が活性化されることが知られている^{9)~11)}。この活性化T細胞により抗GPⅡb-Ⅲa抗体産生B細胞が分化, 誘導され抗血小

板抗体が産生されることが病因の一つと考えられている。さらに末梢血中にGPⅡb-Ⅲa反応性T細胞が存在することも明らかにされている¹²⁾。今後GPⅡb-Ⅲa反応性CD4⁺T細胞や抗GPⅡb-Ⅲa抗体産生B細胞の動態を含めた詳細な検討結果が期待される。

藤村の総説¹⁴⁾によると*H. pylori*陽性ITPの特徴として, ①中高年ITPの70%以上を占める, ②重篤な血小板減少例は少ない, ③ITP罹患期間が短いほど除菌による血小板増加がある, ④有効例では除菌後1カ月で血小板増加傾向を示す, ⑤12カ月の観察では再発例がないことを挙げている。我々の報告した臨床像もほぼ同様であり, 現時点では*H. pylori*陽性ITPではまず除菌を行なうことが得策と考えられるが, 除菌無効例も明らかに存在している。今後は不明な機序を明らかにすることによって症例を層別化し, 本邦における成人ITP治療ガイドラインに同療法が標準化されることを期待したい。

なお, 本論文の要旨は第65回日本血液学会総会・第45回日本臨床血液学会総会同時期開催(2003年8月, 大阪)にて発表した。

参 考 文 献

- 1) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352: 878, 1998
- 2) Emilia G, Longo G, Luppi M, et al.: *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97: 812-814, 2001
- 3) Tohda S, Ohkusa T: Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Hematol* 65: 329-330, 2000
- 4) Hino M, Yamane T, Park K, et al.: Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 82: 30-32, 2003
- 5) Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al.: The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 125: 232-239, 2004
- 6) 幸田久平, 新津洋司郎: *Helicobacter pylori* 感染症とITPの関連. *日本臨牀* 61: 644-649, 2003
- 7) Gasbarrini A, Franceschi F: Autoimmune diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Biomed Pharmacother* 53: 223-226, 1999
- 8) Ko GH, Park HB, Shin MK, et al.: Monoclonal antibodies against *Helicobacter pylori* cross-react with human tissue.

- Helicobacter 2 : 210-215, 1997
- 9) 桑名正隆 : ITP に関する免疫学的研究の進歩. 日本臨牀 61 : 670-675, 2003
 - 10) Kuwana M, Kaburaki J, Ikeda Y : Autoreactive T cells to platelet GP II b-III a in immune thrombocytopenic purpura : Role in production of anti-platelet autoantibody. J Clin Invest 102 : 1393-1402, 1998
 - 11) 桑名正隆 : 血小板減少性紫斑病における自己反応性 T 細胞. 臨床免疫 33 : 223-228, 2000
 - 12) Filion MC, Proulx C, Bradley AJ, et al. : Presence in peripheral blood of healthy individuals of autoreactive T cells to a membrane antigen present on bone marrow-derived cells. Blood 88 : 2144-2150, 1996
 - 13) 伊藤雅文, 市橋亮一, 岩淵英人 : ITP と脾臓. 病理と臨床22 : 1272-1275, 2004
 - 14) 藤村欣吾 : 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP). 「血液疾患診療のEBM」(内山卓, 小峰光博編). 東京, メディカルレビュー社. 2004, pp 191-200