

図 1. 二次調査

回収 212 名分について

平均年齢: 28.2 ± 24.5 歳(0-90 歳)

男女比: 77 / 135

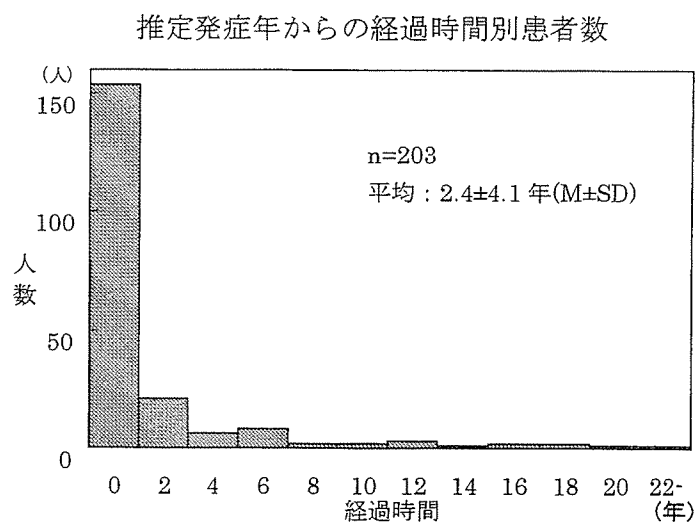


表 3. 診断根拠 (二次調査)

	先天性			後天性			
	臨床 症状	ADAMTS13 関連	その他	臨床 症状	O-157 関連	ADAMTS13 関連	その他
男	2	2	2	41	19	6	5
女	2	2	0	72	40	14	4
合計	4	4	2	113	59	20	9

図 2. 年齢階級別患者数 (二次調査)

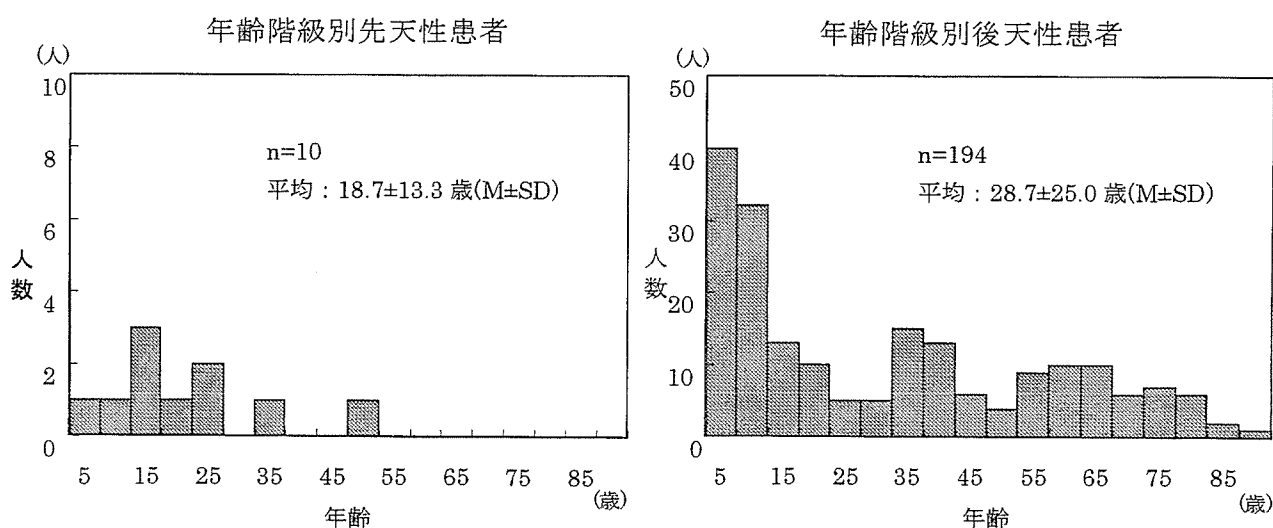
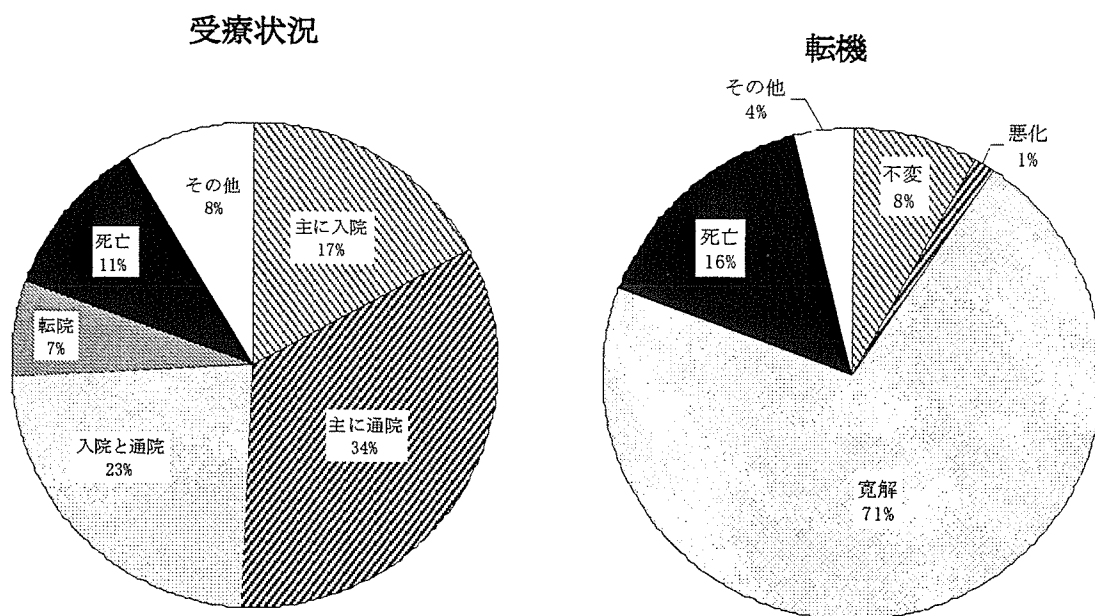


図 4. 受療状況と転機 (二次調査)



D. 考察

本研究の対象疾患である TTP と HUS は公的な医療費補助のある特定疾患治療研究対象疾患ではないが、表 4 において、その対象となった患者が少なからずいた。その理由として、20 歳未満の患者では小児慢性特定疾患治療研究対象疾患の血友病等血液疾患として、20 歳以上の患者では合併している基礎的疾患の膠原病として、あるいは特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) として特定疾患治療研究対象疾患による公的な医療費補助を受けた、と考えるのが妥当であろう。これらの疾患 (ITP と TTP) には、血小板減少と紫斑という共通項がある。

本疾患は診断技術の進歩とともに疾患概念も変化してきた疾患であり、これまで患者数は全くわかっていなかった。根拠のある患者数の推計および臨床像の把握は難病対策上大きな意義があるものと考えられる。

E. 文献

- 1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第 2 版). 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班, 毛呂山, 2006

分担研究報告書

難治性 ITP の実態調査
—平成18年度アンケート調査の報告—

藤村 欣吾 広島国際大学 薬学部

研究要旨

第1次調査で回答を得た施設を対象に第2次アンケート調査を行い全国72施設から回答のあった難治性ITP 188症例の臨床的解析を行った。性差、発症年齢、については一般のITPと変わりはなかった。

初回治療として副腎皮質ステロイドホルモンが使用され、また比較的早期に摘脾が行われており、殆どの症例が従来の治療ガイドラインに準拠して治療が行われている。経過中に脳出血など臓器出血が22.3%に認められた。また日常的にも皮下、粘膜出血が高頻度に認められている。セカンドラインの治療として様々な治療が選択され1症例当たり平均3.14剤が試みられ治療に苦慮している現状が把握された。観察期間は平均12.4年で最長は41年の経過であった。

合併症は50%以上は副腎皮質ステロイドホルモンによると考えられる、高血圧、糖尿病、高脂血症であった。以上より各種治療に抵抗性を示し、重篤な出血症状を含めた出血傾向の頻度が高く、治療に起因する合併症を抱えながら長期間経過する病像が読み取れた。

はじめに

ITP の治療に関しては治療ガイドラインを本研究班で提案してきた。しかしガイドラインに準じて治療を行っても十分に反応せず、日常の社会生活を問題なく送ることが困難となったり、生命予後が悪く何らかの他の治療介入が必要な、いわゆる難治性ITPが存在する。難治性の定義によってその頻度は異なり、5%から30%と幅がある。いずれにしてもITPの生命予後に関係し治療法の確立が急がれている病態である。そのためには本邦における難治病態の現状を明らかにすることが重要である。

目的

第一次アンケート調査で本邦における難治性ITPの概数が明らかとなったので、今回はそれらに対してどのような治療が行われているのか、臨床症状は、治療経過はどのくらいなのか、合併症は、など本邦における難治性ITPの実態をより明らかにし、QOLの向上を目指した治療法を模索することである。

方法

第2次アンケート調査による難治性ITP症例の把握：

平成17年度に第一次アンケート調査を行いその結果に基づいて行った。すなわち難治性ITP症例を診療ないし、ITPの死亡例の回答を頂いた施設

に対して第2次アンケート調査を行った。

第2次アンケート調査の内容(表1, 2, 3):

診断時期、初回治療法、摘脾の有無、現在までに行った治療法、現在のITPの状態、出血症状、現在の治療内容、合併症などである。また死亡症例の調査に関してはITPの発症時期、死亡時期、この間行ったITPに対する治療、死因、合併症、などである。

表1

難治性ITP生存者調査表(二次調査)①

施設名: _____

症例番号またはイニシアル: _____

性別: 男 女

生年月日(西暦): 19 年 月 日

ITP 診断時期(西暦): 19 年 月 (年齢 才)

ITP 初回療法: ステロイド _____ mg/day

その他の初回治療 _____

摘脾: あり(年 月) なし

上記以外で現在までに行ったITPに対する治療(該当に○印、複数可)

ダナゾール、ビンカアルカロイド、ビタミンC大量、ダブソン、
 エンドキサン、イムラン、デカドロン大量、ステロイドパルス、
 IFN-α、リツキサン、サイクロスポリン、IVIgG、ピロリ除菌、
 その他 _____

表2

難治性ITP生存者調査表(二次調査)②

現在のITPの状態

最近の血小板数: _____ 万

最近6ヶ月の内: 最低血小板数 _____ 万

最高血小板数 _____ 万

出血傾向(いずれかに○印)

皮下出血: あり なし

粘膜出血: あり なし

ITPによる脳出血の既往: あり(年 月) なし

その他の臓器出血: あり(場所)) なし

現在のITP治療

副腎皮質ステロイド(プレドニン換算) _____ mg/day

その他の治療 1. _____ 2. _____

3. _____

合併症 1. _____ 2. _____ 3. _____

表3

難治性ITP死亡調査表(二次調査)③

施設名: _____

症例番号またはイニシアル: _____

性: 男 女

生年月日: 19 年 月 日

ITP発症時: 19 年 月 (年齢 才)

死亡年月: 19 年 月 (年齢 才)

この間行った治療(複数○印可)

副腎皮質ステロイド、摘脾、ダナゾール、ビンカアルカロイド、
 ビタミンC大量、ダブソン、エンドキサン、イムラン、
 デカドロン大量、ステロイドパルス、IFN-α、リツキサン、
 サイクロスポリン、IVIgG、ピロリ除菌、血小板輸血、
 その他 _____

死因: _____ 合併症: _____

アンケートの解析:

パーソナルコンピュータによりエクセルで解析した。

難治性ITPの取り決め(案)(表4):

概略は発症から1年以上経過し、副腎皮質ステロイドホルモン、摘脾のいずれか、或いはすべてに加え、いわゆる難治性ITPに対する薬物療法の中で1つ以上の治療に反応しない症例で、血小板数2万以下の回数が6ヶ月以上の観察期間の内半分以上を数える症例。ピロリ陽性ITPでは除菌療法も無効例である上に上記条件を満たす症例。

表4

難治性ITP取り決め案

難治性ITPの基準: 以下の3項目を満たす症例

1. 少なくとも発症から1年以上経過している
2. 治療に対する反応性について
 下記の治療にもかかわらず血小板数2万以下の回数が観察期間6ヶ月以上の半分以上を数える
3. 次の治療法に反応しない症例
 ・副腎皮質ステロイド療法、或いはこれに加え摘脾療法(摘脾は必須条件ではない)
 ・ピロリ陽性ITPについてはさらに除菌療法
 ・これらに加え1つ以上の難治性薬物療法(ダナゾール、他の免疫抑制剤など)

結果

アンケート調査の回収率：

1次アンケート調査で該当症例に関する回答のあった109施設に改めて2次アンケート調査表を発送した。その結果第1次アンケート調査で109施設より313例の難治性ITPを集積したが、今回の2次調査では平成18年12月現在、72施設より（回収率66.1%）188例（60.1%）について解答を得た。

死亡症例に関しては第1次調査で71例を集積したが、第2次調査ではこの内の56例（78.9%）が集積された。今回は難治性ITP188例を対象に解析し、死亡例については次年度にまとめる予定である。

難治性ITPの性別：

男性54例、女性132例、不明2例、で男女比1:2.44と女性に多く、慢性ITPの一般の比率と差が認められない。

ITP診断時年齢、アンケート調査時年齢（図1，2）：

診断時の平均年齢は男性45例で49.6歳、女性113例で43.8歳、20歳以下は男性9例、その平均年齢は4歳、女性15例、平均年齢は8.4歳であった。成人では男性が女性に比し6歳高齢で、20歳以下では女性が男性に比し4歳高い。

今回行った調査時年齢は男性は58.1歳、女性は54.8歳であった。

診断時の年齢分布は男性では50歳代にピーク、女性では20歳代が最も高

く、次いで40歳、50歳代にピークが認められた。全体では20歳代、40歳、50歳代にピークが認められた。今回の調査時年齢分布では全体にピークが高齢に移行し男性では50歳代のピークが顕著となり、女性では50歳、60歳代がピークで、全体としては50歳、60歳がピークとなった。

図1

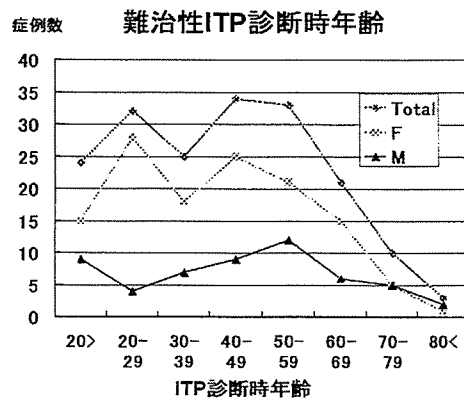
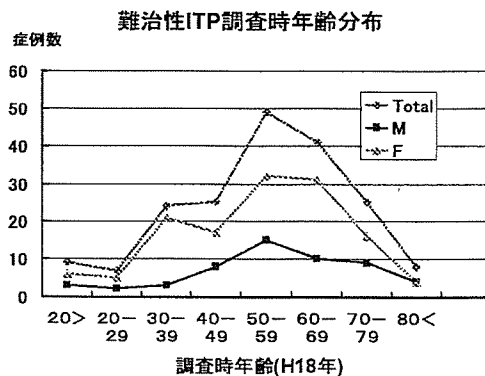


図2



初回の治療内容：

無治療の5例（3.1%）を除いてすべての症例で副腎皮質ステロイドが用

いられている。121例（74.7%）は副腎皮質ステロイド剤単独療法が、残り36例（23%）は副腎皮質ステロイドに加えて免疫グロブリン大量療法、ステロイドパルス療法、他の免疫抑制剤、除菌療法等との併用療法が行われている。

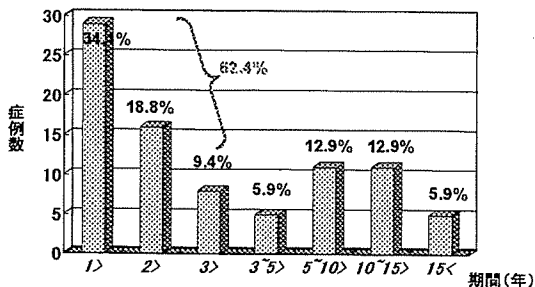
摘脾療法（図3）：

摘脾は101例、53.7%に行われていた。ITP診断から摘脾までの期間は1年以内が最も多く摘脾例の34%、次いで2年以内が18.8%、3年以内が9.4%と62%が3年以内に摘脾を受けている。その後は時間の経過とともに少なくなっているが、中には15年以上経て摘脾が行われている症例もある。

図3

難治性ITP症例の診断から摘脾までの期間

摘脾症例：101例（摘脾率 53.7%） 時期不明：16例



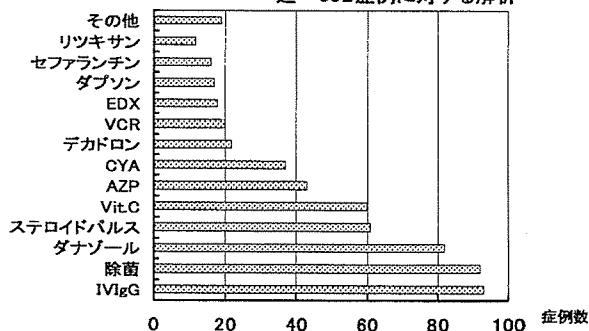
Second line 治療（図4）：

セカンドライン治療には多くの種類の薬剤が試みられており、1症例当たり平均3.14種類の薬剤が用いられていた。中には11種類の治療が行われ症例もあり、41例が5種類以上の治療が行われていた。

最も多く使用された薬剤はIVIgG療法、次いで除菌療法がそれぞれ93症例、92症例に行われていた。この他ダナゾール、ステロイドパルス療法、がそれぞれ約80例、60例に行われている。最近注目されているリツキサン療法も12例に行われていた。

図4

**難治性ITPにおけるsecond line治療
延べ592症例に対する解析**



出血症状：

脳出血は13例に起こり（6.9%）、男性6例、女性7例で、2回起こした症例が1例含まれており正確には14エピソードとなる。脳出血発症年齢は10歳から80歳までに分布しているが、各年代の診断時母集団に対する比で解析すると加齢に伴って比率が上昇する傾向がある。

ITP診断から脳出血までの期間はまちまちで1年から36年に分布し、1年以内の症例が3例と最も多い。これらの症例は脳出血を起こしながらも現在生活が出来ている点が特記すべきである。

これら脳出血を含めてその他の臓器

出血は42症例、22.3%に見られた。その内訳は消化管出血（胃、大腸）16例でもっとも多く、次いで脳出血が続いている。この他子宮、卵巣などの生殖系5例、血尿、膀胱出血など泌尿器系4例、その他肺、眼底出血、など5例である。

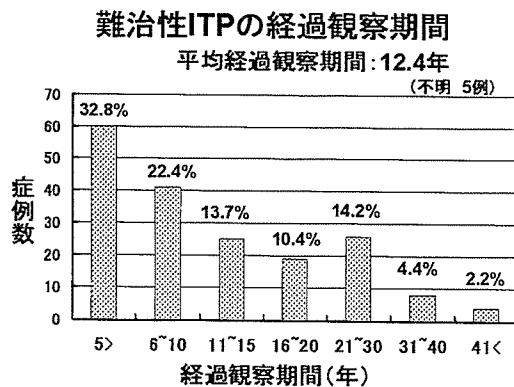
最近6ヶ月以内に皮下出血が認められた症例は140例（74.5%）、粘膜出血が認められた症例は86例（45.7%）で、易出血傾向状態であることが裏付けられた。

経過観察期間（図5）：

ITPとして経過観察された全症例の平均観察期間は12.4年で長い間経過観察されていることが判明した。

5年以内の症例が32.8%と最も多く次いで6年から10年観察されている症例が22.4%である。その後長期観察症例は減少するが最長41年以上観察されている症例も4例認められた。

図5



現在行われている治療：

いずれの治療も血小板増加効果がなく無治療で観察されている症例が23

例（12.8%）存在した。不明の8例を除くその他の症例については、何らかの形で副腎皮質ステロイドが使用されている症例は136例（76%）、ステロイド以外の治療が行われている症例が21例（11.7%）である。

用いられているステロイド量は10mg以上の比較的中等量で治療されている症例は39例（28.7%）、維持量である5~10mgは53例（39%）に、5mg以下は44例（32.4%）に用いられていた。

副腎皮質ステロイドとの併用、或いは単独で使用されている薬剤として最も多いのがビタミンCであった（26例）。ダナゾールは15例に、免疫抑制剤としてサイクロスポリン、アザチオプリン、サイクロフォスファミドなどが26例に使用されている。

最近の血小板数：

直近の血小板数の平均は2.38万、最近6ヶ月の中での最低血小板数の平均は1.02万、平均最高血小板数は5.29万で、各種治療が行われているにも関わらず血小板数のコントロールが不十分であることが判った。

難治性ITPの合併症（図6）：

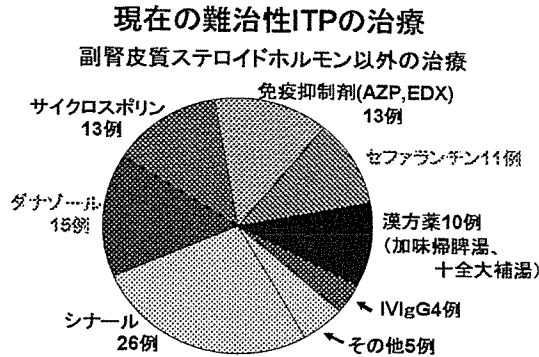
何らかの合併症は114例（60.6%）に認められている。糖尿病24例（21%）、高血圧症17例（15%）、高脂血症17例（15%）、で半数以上を占める。この他肝炎、骨粗鬆症、感染症、抗リン脂質抗体症候群、悪性腫瘍、出血性貧血と続いている。

考案

今回取り決めた難治性ITPの基準

に満足する症例が 188 例集積された。

図 6



これを基にアンケート調査の項目に沿ってまとめた。

1) 性差と発症、調査時年齢分布

難治症例の性別は通常の I T P と同様に女性に 2 ~ 3 倍多く性差からの特徴は認められない。また発症年齢に関しては I T P の疫学研究で倉田班員より報告された臨床個人調査表に基づく新規発症年齢分布とほぼ一致しており難治症例には発症年齢からも特徴はないと考えられる。また調査時年齢分布についても臨床個人調査表の更新症例の年齢分布とほぼ一致しており、性差、発症年齢に関しては一般の I T P と難治症例を区別することは出来ない。難治症例の発症年齢の平均は男性が女性に比し 6 歳高齢であるが、調査時年齢ではその差が 4 歳と短くなっている。また診断時平均年齢と調査時平均年齢の差は女性では 11 歳、男性では 9 歳となり、これらの点から難治症例として女性は男性に比し約 2 年間長期に医療介入を受け

ている事が判った。

2) 治療に関して

初回治療については約 97% の症例が副腎皮質ステロイド療法を受けており、中にはこれに加え I V I g G 療法やステロイドパルス療法を併用されている症例が約 17% 存在した。この事から初期から血小板減少が著明で、出血傾向が激しい症例が存在することが伺える。また摘脾療法が 101 例、54% の症例になされいづれも効果が認められないで難治症例となっている。摘脾時期は 60% 以上が診断後 3 年以内に行われており、決して時期を失っている症例が多い訳ではない。特に 30% 以上は 1 年以内の早期に摘脾が行われたにも関わらず難治症例として経過している。以上よりこれら多くの症例は、初期 I T P 治療として 1984 年に定められた I T P 治療指針に基づいて忠実に治療がなされたにもかかわらず治療に反応しない症例と考えられる。

3) 難治性 I T P に行われている second line 治療について

すでに論文化されている多くの治療法が試みられている事が判った。ここでもステロイドパルス療法や I V I g G 療法が延べ 1 5 0 症例以上に行われており

、経過中も血小板減少による出血傾向に難渋していることが伺える。除菌療法も多くの症例でなされたが時期的には多くの治療が奏功しなかった後を受けて行われたもので効果が見られていない。除菌療法の有効性を示す

条件の一つである I T P としての経過の長い症例に除菌効果が出にくい事を裏付けていると考えられる。

治癒はあまり期待できないが比較的長期間血小板数をコントロール可能なダナゾールも使用法が手軽な面を反映してか多く使用されている。一方アザチオプリンやサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の使用がやや少ない印象を受けている。これは長期に用いることに因る造血器障害や催奇形性の問題が考慮されているのと、実際には治療効果として奏効例が少ない事にも因ると思われる。注目すべき点は最近欧米で用いられているリツキサンがすでに 12 症例で使用されている。残念ながら予想した効果は得られていないが高価な薬剤であるので、これらの症例を集めて解析することもリツキサン有効例を予測する上で役立つと考えられる。試みられた治療は 1 症例当たり平均 3 種類上が行われ、中には 11 種類の治療が行われた症例もある。主治医が治療に難渋している現状がこの事からも推察され、まさに難治症例である。

4) 出血症状について

以上のように治療に苦慮している症例の内脳出血を始めとして臓器出血を生じた症例は 42 例、22.3%で、消化管出血は 16 例で最も多かった。これらの頻度が多いか少ないかは比較できないが、生命予後を規定する出血を起こしやすい状態にあることは明らかである。脳出血を例にとると罹病期間との間には関連がなく、いつでも

重篤な出血は起こりうることを念頭に置く必要がある。また脳出血は中年になるに従い頻度が増すことから、難治症例で高齢者は当然のことながら手厚い介入が必要である。最近の 6 ヶ月間では皮下出血は 70%以上に、粘膜出血は 50%近く認められたことは日常的に易出血傾向にあり、多くの症例が何らかの治療介入を必要とし、この結果が多くの種類の治療が試みられている事と結びついていると考えられる。

5) 観察期間と現在の治療、合併症について

全症例の平均観察期間は 10 年を超え、年余に渡って治療が行われている事が判った。中には年少時に発症し成人しても依然として難治状態を引きずっている症例もある。これには主治医並びに患者両者の並々ならぬ努力が積み重ねられている事が読み取れると共に、慢性に経過する難病であることが改めて認識できた。現時点の血小板数は 2 万台で、出血傾向が存在することから約 75%の症例は副腎皮質ステロイドを基本とした治療に何らかの他の治療が加えられている。しかし半数はシナールを始めとする治療効果としてのエビデンスは乏しいが副作用が少ない薬剤が多く併用されている。残り半数は積極的に血小板数の増加を期待してサイクロスポリンなどの免疫抑制剤が使用されていた。副腎皮質ステロイドが長期に使用されるために合併症の半数はステロイド由来と解釈され、この事からも難治

症例の治療に対する考え直す時期に
来ている。

以上から今回の難治性 I T P のアン
ケート調査により、多くの治療に抵抗
を示し、重篤な出血症状を含めた出血
傾向の頻度が高く、治療に起因する合
併症を高頻度に抱えながら長期に経
過する病像が浮き彫りになった。これ
らの難治症例は基本的に治療に反応
する I T P (非難治 I T P) とは発症
年齢、性差において区別出来ず、また
非難治 I T P とほぼ同様な治療が成
されたにもかかわらず難治例となっ
ており、難治例を規定する要因は特定
できなかった。この要因検索を行うこ
とが難治症例の治療法を確立する上
で課題となると考えられた。

まとめ

1. 全国 72 施設から回答のあった難
治性 ITP188 症例の臨床的解析を行っ
た。
2. 男女比は 1 : 2.44 と一般の ITP
同様女性に多かった。
3. 調査時年齢分布は全体及び男性で
は 50 歳代にピークを認め、つい
で 60 歳代に多く、女性ではこれ
に加え 30 歳代にも多い傾向があ
った。
4. 難治性 ITP 診断時年齢は全体に
40 歳代以前にシフトし、女性で
は 20 歳代に最も多く平均年齢で
は 6 歳男性よりも若年で発症して
いる。
5. 初回治療では 97% にステロイド
ホルモンが選択され、中には IVI

gG 療法との併用、パルス療法な
どが初回から選択され重症例の
存在が推測された。

6. 摘脾は 53.7%、101 例に行われ 6
0% 以上が 3 年以内に施行されていた。
7. セカンドライン治療として多くの
薬剤が試みられており、1 症例あ
たり 3.14 剤が用いられていた。
副腎皮質ステロイドは維持量が
用いられている症例が多い。
8. 脳出血は 13 例、6.9% に認められ、
男性で 50 歳以降に発症する症例
が多い。1 年以内にも発症する症
例がある。
9. その他消化管出血が多く、42 症
例、22.3% に何らかの臓器出血を
認めている。
10. 皮下、粘膜出血が日常的に認め
られている。
11. 平均観察期間は 12.4 年と長期
に治療を受けている症例が多い。
12. 現時点では副腎皮質ステロイド
の維持量、或いはこれに他の薬
剤の併用が行われている。
13. 合併症として治療関連のものが
多く糖尿病、高血圧、高脂血症
が 50% 以上を占めた。
14. 各種治療を試みても血小板数を
安定に保つことが困難である。
15. 治療に対する反応性以外に難治
性 I T P の特徴を見いだす事
は出来なかった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

1) 藤村 欣吾

ITPにおける *Helicobacter pylori*
除菌療法について
臨床血液 47:724-733 2006

2) Kuwana M., Kurata Y., Fujimura K., Fujisawa K., Wada H., Nagasawa T., Nomura S., Kojima T., Yagi H., Ikeda Y.

Preliminary laboratory based
diagnostic criteria for immune
thrombocytopenic
purpura: evaluation by
multi-center prospective study.
J.Thromb.Haemost.
4: 1936-1943, 2006

3) 藤村 欣吾

医学と医療の最前線

ITP (特発性血小板減少性紫病)
と *Helicobacter pylori* 除菌療法
について

日本内科学会雑誌 95 :
2310-2320, 2006

2. 書籍

1) 藤村 欣吾

血小板の機能異常

1) 遺伝性血小板機能異常症

2) 後天性血小板機能異常症

三輪 血液病学 (監修 浅野
茂隆、池田康夫、内山卓)

2) 藤村 欣吾

特発性血小板減少性紫斑病
血液疾患ハンドブック 一日常
診療の手引きと臨床データ集
- 下巻

(吉田 弥太郎 編) 医薬ジャー
ナル社 178-201 2006

3) 藤村 欣吾

特発性血小板減少性紫斑病
静注用免疫グロブリン製剤ハン
ドブック

(監修 正岡 徹) メディカル
レビュー社 79-90 2006

4) 水島 美代子・藤村 欣吾

抗血小板薬の副作用 - 抗血小
板薬を使用するにあたって考慮
すべき安全性 -

抗血小板薬の新しい使い方

(内山 真一郎、堀 正二 編)
医薬ジャーナル社 82-91
2006

5) 藤村 欣吾

出血性疾患 特発性血小板減少
性紫斑病

看護のための最新医学講座[第2
版] 第9巻血液・造血器疾患

(編集 北村 聖) 中山書店 290
-301 2006

6) 藤村 欣吾

出血性疾患

臨床病態学 1. (総編集 北
村 聖) Nouvelle HIROKAWA
629-645 2006

日本臨床血液学会合同総会
平成 18 年 10 月 6-8 日
福岡市

3. 学会発表

1. Yamaguchi M., Fujimura K.,
Toga H., Khwaja A.,
Okamura N., Chopra R
The SBDS gene regulates
viability of myeloid
precursor cells
and is associated with high
ROS production and
telomere shortening
in the SBDS down regulated
cells.
48th ASH annual meeting
Dec. 9-12 Orlando, Florida
2006

2. 倉田義之、藤村欣吾、桑名正隆、
池田康夫
特発性血小板減少性紫斑病の
全国疫学調査結果－厚生労働
省血液凝固異常症に関する調
査研究班報告－
第 68 回日本血液学会・第 48 回
日本臨床血液学会合同総会
平成 18 年 10 月 6-8 日
福岡市

3. 山口雅史、藤村欣吾、梅英恵、
岡村直樹、Rajesh C.
好中球分化における
SBDS(Schwachman-Bodian-
Diamond Syndrome)遺伝子
の機能解析
第 68 回日本血液学会・第 48 回

知的財産権の出願・登録

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実案新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

ITP における *Helicobacter pylori* 除菌効果発現機序の解析

分担研究者 桑名 正隆 慶應義塾大学医学部内科 助教授
主任研究者 池田 康夫 慶應義塾大学医学部内科 教授

研究要旨

ITP の病態における *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の役割を追究するため、*H. pylori* 除菌の自己免疫応答、血小板回転、単球フェノタイプに与える影響を検討した。ITP34 例（うち *H. pylori* 陽性 23 例）を対象とし、*H. pylori* 感染の有無にかかわらず全例で標準的除菌療法を施行した。0, 12, 24 週後の血小板数、抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、GPIIb/IIIa に対する T 細胞増殖反応、網状血小板比率、血漿トロンボポエチン、末梢血単球における FcγRI、FcγRII、CD86 発現レベルおよび非特異的貪食能を調べた。単球における FcγRIIB/IIA 発現比は定量的 PCR により評価した。【成績】*H. pylori* 陽性全例で除菌に成功し、うち 13 例（57%）が血小板反応例であった。一方、*H. pylori* 陰性 11 例はすべて無効例であった。除菌療法前には *H. pylori* 陽性例は陰性例に比べて単球における FcγRI 発現と貪食能が高く、FcγRII の発現が低かった。各パラメータの除菌療法後の経時的な変化を調べると、*H. pylori* 陽性反応例でのみ抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、網状血小板比率、単球での FcγRI 発現と貪食能が減少し、FcγRII 発現が増加した。*H. pylori* 陽性反応例の除菌 1 週目に有意な変化を示したパラメータは血小板数と単球貪食能のみであった。単球の FcγRIIB/IIA 比は *H. pylori* 陽性例で陰性例に比べて高く、除菌による反応例では上昇した FcγRIIB/IIA 比が有意に低下した。【結論】*H. pylori* 陽性 ITP では単球における非特異的貪食能が亢進し、除菌後に FcγRIIB 発現上昇とともに是正された。*H. pylori* 感染が貪食細胞の Fcγ 受容体発現を変化させることで ITP の病態を促進する可能性が考えられた。

A. 研究目的

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は薬剤など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。ITP における血小板破壊の機序は、血小板膜表面の GPIIb/IIIa など糖蛋白に対する自己抗体が結合してオプソニン化された血小板が網内系で Fcγ 受容体を介してマクロファージなどの貪食細胞に捕捉され、貪

食・破壊される自己免疫病態である。

Helicobacter pylori (*H. pylori*) 感染は胃粘膜局所の慢性炎症を引き起こすだけでなく、ITP など消化管以外の疾患との関与も報告されている。Gasbarrini らは *H. pylori* を保菌する ITP 患者で除菌療法後に血小板が増加したことを報告し、この知見はその後世界各国、特にイタリアと日本で追試、確認された。平成 15 年度に本研究班が施行した ITP 患者における *H. pylori*

感染状況に関するアンケート調査でも、*H. pylori*陽性患者の中で除菌療法後に除菌が確認された163例のうち103例(63%)で血小板増加がみられた。このようにプロトンポンプ阻害薬(PPI)と2種類の抗菌薬を1週間服用するだけの*H. pylori*除菌療法はステロイド療法に比べて寛解導入率が高く、副作用もはるかに少ない。そのため、*H. pylori*陽性例では除菌療法をステロイド療法より前の第一選択とする治療指針が提案されている。血小板膜蛋白と*H. pylori*構成蛋白との交差反応や胃粘膜への*H. pylori*の持続感染による宿主の免疫機構の変化などの仮説が提唱されているが、*H. pylori*除菌療法がどのような作用機序を介して血小板数を増やすかは現状で明らかでない。そこで、本研究では*H. pylori*除菌療法前後の各種パラメータの変化を追跡することで、*H. pylori*除菌が血小板数を増やす機序を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

当院通院中のITP患者34例を対象とした。選択基準はエントリー3ヶ月前から血小板数が10万/ μl 未満で、薬物療法の変更がない成人例とした。

2. *H. pylori*感染

*H. pylori*感染は尿素呼気試験、IgG抗*H. pylori*抗体、便中*H. pylori*抗原により検索し、呼気試験に加えて抗体あるいは抗原陽性を*H. pylori*感染あり、すべて陰性を*H. pylori*感染なしとした。

3. *H. pylori*除菌療法

標準的*H. pylori*除菌療法として、アモキシシリン1.5g、ランソプラゾール60mg、クラリスロマイシン800mgまたはメトロニダゾール1gの3剤を7日間投与した。除菌の効果は12週間後の尿素呼気試験により確認した。除菌療法開始12週間後に血小板数が10万/ μl を越えた症例を反応例とした。

4. *H. pylori*除菌療法前後の各種パラメータの検索

全例において除菌療法開始前、開始12および24週間後に末梢血を採取し、以下の検討を行った。一部の症例では除菌開始1週間後に末梢血検体を得た。抗血小板自己抗体産生の指標としてIgG抗GPIIb/IIIa抗体産生B細胞、血小板関連IgG抗GPIIb/IIIa抗体、血小板に対するT細胞反応の指標として末梢血T細胞のGPIIb/IIIaトリプシン断片および破傷風トキソイドに対する増殖反応、血小板回転の指標として網状血小板比率と血漿トロンボポエチン、単球活性化状態の指標としてフロサイトメトリーによる末梢血CD14⁺単球におけるFc γ RI、Fc γ RII、CD86の発現レベル、デキストラン取りこみによる非特異的貪食能を調べた。

5. Fc γ RIIA/IIB発現比

磁気ビーズ結合抗CD14抗体により精製した末梢血単球から全RNAを分離し、一本鎖RNAへと逆転写した。Fc γ RIIAとFc γ RIIBを区別する細胞内ドメインの配列で設定したプライマーを用いた定量的なTaqman PCRを行い、Fc γ RIIA/IIB発現比

を求めた。

6. 統計学的解析

2群間の比較はFisherの 2-tailed test またはMann-Whitney U-testにより行った。*H. pylori*除菌療法前後のパラメータの推移は治療前に対する変化の有意性をpaired t-testにより検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内の倫理委員会での承認後に行った。薬剤投与や検体採取の際には、事前に文書によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

ITP 患者 34 例のうち 23 例 (68%) が *H. pylori* 陽性であった。*H. pylori* 陽性 23 例と陰性 11 例で臨床所見を比較したところ、性、年齢、罹病期間、プレドニン服用率、血小板数に差はなかったが、*H. pylori* 陽性例における摘脾の頻度 (4%) が陰性例 (45%) に比べて有意に少なかった ($p = 0.01$)。除菌療法前の各種パラメータを *H. pylori* の有無で比較すると、*H. pylori* 陽性例では陰性例に比べて GPIIb/IIIa に対する T 細胞増殖反応 ($p = 0.04$)、網状血小板比率 ($p = 0.009$)、単球の貪食能 ($p = 0.01$) が有意に高く、FcγRII 発現が有意に低かった ($p = 0.03$)。また、単球上の FcγRI 発現は *H. pylori* 陽性例で高い傾向を認められた ($p = 0.06$)。

H. pylori 感染の有無にかかわらず全例で標準的除菌療法を行い、陽性全例で除菌に成功した。*H. pylori* 陽性 23 例のうち 13 例 (57%) が血小板数が増加したが、

H. pylori 陰性 11 例はすべて非反応例であった。各パラメータを除菌療法前と開始後 12、24 週間後の間で比較すると、*H. pylori* 陽性反応例でのみ抗 GPIIb/IIIa 抗体産生 B 細胞、血小板関連抗 GPIIb/IIIa 抗体、網状血小板比率、単球上の FcγRI 発現と貪食能が有意に減少し、FcγRII 発現が有意に増加した (図 1)。これら *H. pylori* 除菌後に有意な変動を示したパラメータの中で最初に変化したものを捉えるため、*H. pylori* 陽性反応例については除菌療法開始 1 週目 (薬剤中止時点) の結果を投与前値と比較した。その結果、1 週目に有意な変化を示したパラメータは血小板数の増加 ($p = 0.003$) と単球の貪食能の低下 ($p = 0.02$) のみであった。

さらに、単球における非特異的貪食能の低下の上流に存在する機序を追究するため、末梢血単球における抑制性 FcγRIIB と刺激性 FcγRIIA の遺伝子発現比を検討した。除菌療法前には FcγRIIA/IIB 発現比は *H. pylori* 陽性例で陰性例に比べて有意に高かった ($p = 0.008$)。*H. pylori* 陽性反応例では、除菌療法後 1 週目に FcγRIIB/IIA 比が有意に低下したが、*H. pylori* 陽性非反応例や *H. pylori* 陰性例では変化を認めなかった。

D. 考察

本研究結果から、*H. pylori* 陽性 ITP 患者では単球/マクロファージの機能亢進がみられ、それらが除菌後に血小板増加と共に是正されることが明らかとなった。*H. pylori* 除菌後の抗血小板抗体産生と血小板回転の低下はいずれも単球の活性化抑制による結果と考えられた。したがって、

H. pylori 感染が単球/マクロファージの Fc γ 受容体発現を変化させることで一義的に ITP の病態を促進する。さらに、*H. pylori* 陽性例にみられた単球活性化は刺激性 Fc γ 受容体 (Fc γ RI, Fc γ RIIA) の発現上昇と抑制性 Fc γ 受容体 (Fc γ RIIB) の発現低下による相対的な Fc γ 受容体シグナルバランスの活性化への偏倚によることが示された。

我々は昨年度、脾臓をはじめとした網内系マクロファージが抗血小板自己抗体産生を誘導する GPIIb/IIIa 反応性 T 細胞の活性化状態を維持していることを報告した。網内系マクロファージが Fc γ RI を介してオプソニン化血小板を大量に貪食することで血小板が破壊されるのみならず、その際に大量に取り込まれた GPIIb/IIIa をはじめとした血小板膜糖蛋白のプロセッシングにより、本来は潜在性のペプチドが免疫応答を誘導するのに十分量発現される。したがって、Fc γ 受容体シグナルバランスが ITP 患者における血小板に対する自己免疫病態を制御する中心的役割を果たすことになる。*H. pylori* 感染が Fc γ 受容体シグナルバランスに影響を与えるメカニズムは明らかでないが、単球/マクロファージを活性化させることで病原微生物の排除に働く感染防御機能のひとつである可能性が考えられる。今後、Fc γ 受容体シグナルの制御が ITP に対する新たな治療戦略となる可能性がある。

E. 結論

H. pylori 感染が単球/マクロファージの Fc γ 受容体発現を変化させることで ITP の病態を促進する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2006;45:851-4.
2. Kuwana M, Kurata Y, Fujimura K, Fujisawa K, Wada H, Nagasawa T, Nomura S, Kojima T, Yagi H, Ikeda Y. Preliminary laboratory-based diagnostic criteria for immune thrombocytopenic purpura: Evaluation by multi-center prospective study. *J Thromb Haemost* 2006;4:1936-43.
3. Yamazaki R, Kuwana M, Mori T, Okazaki Y, Kawakami Y, Ikeda Y, Okamoto S. Prolonged thrombocytopenia after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: Associations with impaired platelet production and increased platelet turnover. *Bone Marrow Transplant* 2006;38:377-84.
4. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, Hibi T, Kawakami Y, Ikeda Y. Effects of *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and

uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura.

Haematologica 2006;91:1436-7.

5. Kuwana M, Ikeda Y. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. *Int J Hematol* 2006;84:309-15.
6. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: Similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:112-8.
7. 桑名正隆: *Helicobacter pylori* の除菌で特発性血小板減少症が軽減する? 検査と技術 2006;34:485-7.
8. 桑名正隆: 自己免疫疾患のアレルギーマイクス; 特発性血小板減少性紫斑病. *Medicina* 2006;43:944-6.
9. 桑名正隆: *H. pylori* 感染症と特発性血小板減少性紫斑病. 感染・炎症・免疫 2006;36:70-1.
10. 桑名正隆: 抗血小板膜糖蛋白抗体. リウマチ科 2006;36:95-102.
11. 桑名正隆: 特発性血小板減少症紫斑病とピロリ感染. *BIO Clinica* 2006;21:39-43.

2. 学会発表

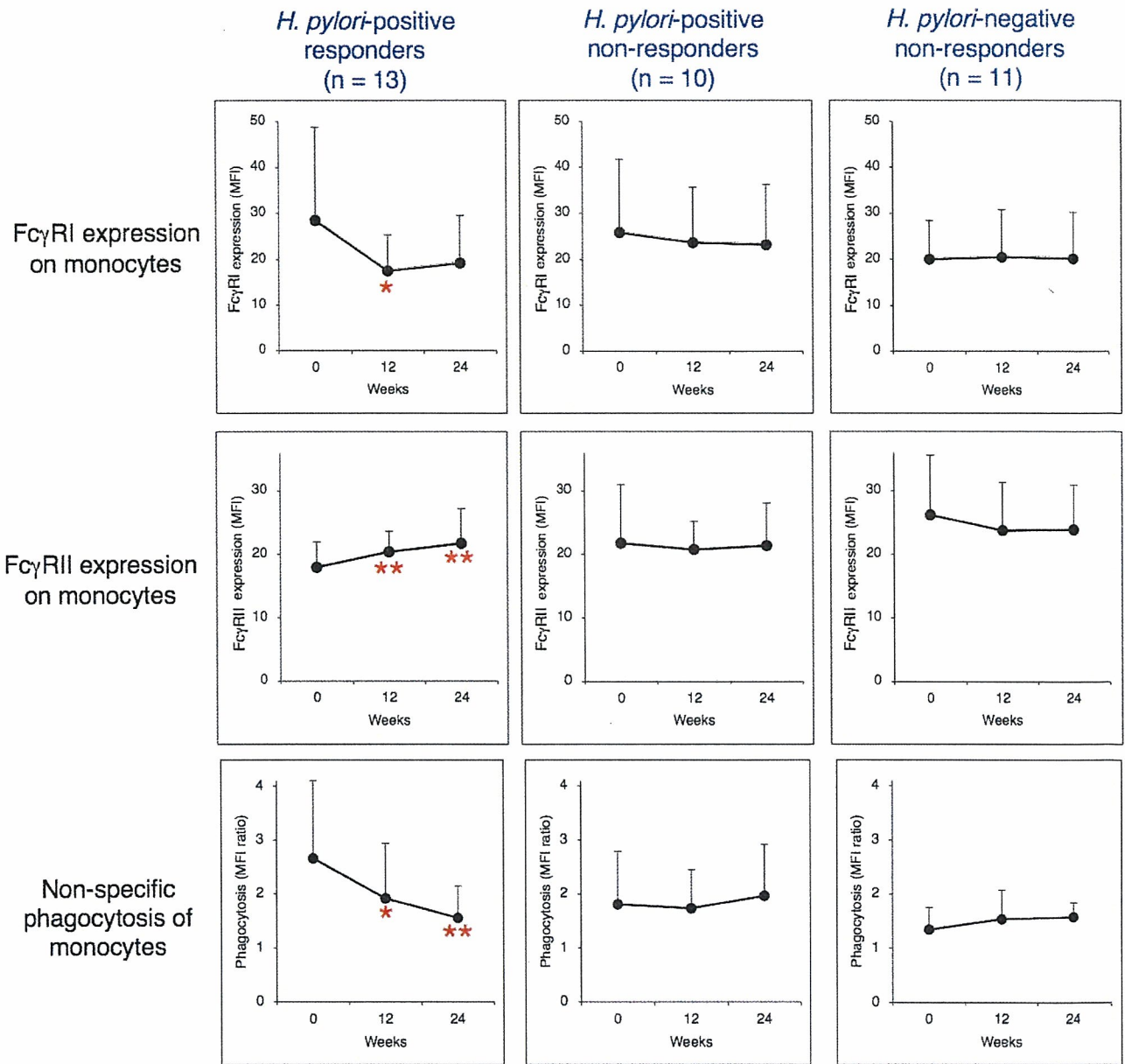
1. Kuwana M, Asahi A, Suzuki H, Okazaki Y, Ikeda Y: Eradication of *Helicobacter pylori* shifts the balance of Fcγ receptors on

monocytes toward the inhibitory FcγRIIB in patients with chronic ITP. The 48th Annual Meeting of American Society of Hematology (Orlando). 2006年12月

2. 桑名正隆、鍋木淳一、岡崎有佳、池田康夫: 全身性エリテマトーデスにおける自己抗体関連血小板減少症. 第50回日本リウマチ学会総会 (長崎). 2006年4月
3. 朝日厚子、岡崎有佳、鈴木秀和、池田康夫、桑名正隆: ITPにおける *H. pylori* 除菌効果発現機序の解析. 第68回日本血液学会総会・第48回日本臨床血液学会総会 (福岡). 2006年10月
4. 桑名正隆: ITPの診断と治療の最近の進歩. 第29回日本血栓止血学会 (宇都宮). 2006年11月

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

- 1.特許取得
なし。
- 2.実用新案登録
なし。
- 3.その他
なし。



*P < 0.05 and **P < 0.005, compared with pre-treatment (week 0).

図1. *H. pylori* 陽性反応例、*H. pylori* 陽性非反応例、*H. pylori* 陰性例における標準的除菌療法後の末梢血単球上の Fc γ RI, Fc γ RII の発現レベルおよび非特異的貪食能の変化。