

## ITP における *Helicobacter pylori* 除菌療法について

藤村 欣吾

Key words : ITP, *Helicobacter pylori*, Eradication, Molecular mimicry

### はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療法は慢性 ITP については副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法や血小板破壊場所、並びに抗体産生の中心的役割を果たす脾臓の除去、すなわち摘脾療法が定着している。しかしそれら一連による治療成績は大まかには約 40% の完全寛解、所謂治癒とって良い症例と、日常生活には何ら支障がないが軽度の血小板数減少が持続する部分寛解と考えられる症例が 40%、血小板減少に対する何らかの治療介入が必要な症例が約 20% と推測される。この内治療介入症例、主として難治症例に対する新たな治療戦略が求められている。

1998 年 Gasbarrini らによって初めてヘリコバクターピロリ菌陽性 (HP 陽性) の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 症例において除菌療法後に血小板数が増加した症例が報告された<sup>1)</sup>。以来ヘリコバクターピロリ菌 (以下 HP 菌) 除菌療法は一部の HP 陽性 ITP 症例においては血小板増加反応を手軽に期待させる治療法として脚光を浴びている。

ここでは HP 菌陽性 ITP 症例に対する除菌療法の世界的現状を述べ、本邦で行った厚生労働省難治性疾患克服事業「血液凝固異常症に関する調査研究」(班長 池田康夫慶応大学教授) における多施設共同研究の結果を示し、HP 菌と ITP の関連について考えるとともに除菌療法を組み込んだ、ITP 治療ガイドラインを作成したので紹介する。

### ヘリコバクターピロリ菌感染と全身性疾患

HP 菌はグラム陰性桿菌で胃粘膜局所に感染し、胃炎、胃潰瘍の主たる原因として考えられ、さらには胃がんや胃のリンパ腫 (MALT リンパ腫) の発症との関連が問題にされた。1994 年には疫学的研究から Type I (definit) の

がん源因子として認定されている<sup>2)</sup>。

最近では感染局所病変以外に HP 感染と全身性疾患の関連、例えば甲状腺炎やシェグレン症候群、慢性関節リュウマチ、膜性腎症など自己免疫疾患との関連を始めとして血液疾患では悪性貧血、自己免疫性好中球減少症、シェーンライン・ヘノッホ紫斑、や HP 除菌により経口鉄剤治療抵抗性の鉄欠乏性貧血の改善、MGUS の一部に単クローン性ガンマグロブリン血症が改善する例が報告され、今後の展開が注目されている<sup>3~6)</sup>。一方冠動脈の動脈硬化プラークに HP 菌特異的 DNA シークエンスが証明され、一般の動脈硬化症や冠動脈疾患との関連も示唆されている。このように多くの全身性疾患との関連性が報告されたが、中には疑問視されている疾患もありどのような機序で全身性疾患が生じるのか不明である<sup>6)</sup>。これらの中にあつて ITP と HP 感染については臨床的論文が最も多く、関連性を強く示唆する報告が多い<sup>1, 7~17)</sup>。

### ITP におけるヘリコバクターピロリ菌感染頻度と臨床病態

#### 1) ピロリ菌感染の背景と感染頻度

HP 菌感染症は広く全世界に認められるが、国、地域、人種、年齢によって感染率が異なる特徴がある。感染様式は経口感染で、感染源として、吐物、唾液、便、に加え水が伝播経路として重視されている。感染年齢としては胃酸分泌能や免疫能が十分に発達していない乳幼児期に感染し以後慢性に経過する。従って幼児期の衛生状態、社会経済的状況が HP 感染率を規定すると言われている<sup>2)</sup>。

一般人口の感染率は発展途上国では中高年の 80% 以上であるのに対し、先進国、工業国では 40% 前後に留まり、10 歳代までの感染率は 10% 以下で、社会背景が感染率に影響すると考えられ、兎いてはそれが出生時期における感染率の違いを引き起こしている<sup>18)</sup>。

ITP における HP 感染率は、イタリア、日本からの報告では、一般人口の感染率と同様に 70~90% で、ITP に感染率が高いとする報告はない。

世界的に ITP を含めて HP 陽性率に性差は認められていない。

小児慢性 ITP においては北歐（フィンランド）では 17 症例について検索されたが HP 菌陽性例は認められなかった<sup>19)</sup>。しかし台湾においては 22 例の小児慢性 ITP の内 9 例（40%）に HP 陽性で除菌による血小板増加も 5 例に認められている<sup>20)</sup>。本邦においても小児慢性 ITP 10 例の検索では 2 例に糞便中の HP 抗原陽性が認められ、除菌により HP 菌陰性化し血小板数が上昇した報告がある<sup>21)</sup>。このことから小児の HP 感染率は成人に比し低いとその感染率は成人と同様に社会背景、環境によって左右され、また治療効果も変わらないと考えられる。小児に多い急性の ITP においては HP 感染との関連は有意ではなく、急性 ITP の発症には関わっていないとの報告がある<sup>22)</sup>。

以上より慢性 ITP における HP 感染は若年症例に比し中高年症例に頻度が高いが、年齢をマッチさせた一般人口の間では感染率に差はなく、ITP に感染率が高い訳ではない。急性 ITP においては報告が少ないが HP 菌感染が急性 ITP の原因になっているとは考えにくく、HP 菌が関与する ITP は慢性型の ITP と考えて良さそうである。

## 2) ピロリ感染と ITP の臨床病態

世界的にいずれの報告においても HP 菌陽性 ITP 症例の年齢は HP 菌陰性 ITP に比し高く、前述の一般人口において中高齢に伴って感染率が上昇する傾向を反映している<sup>7, 9~11)</sup>。

しかし、性差、ITP 罹病期間、臨床症状、初診時血小板数、において両者間では差は認められないとする報告がほとんどで、HP 陽性 ITP に特徴的な臨床像は認められていない<sup>16)</sup>。また HP 菌感染による胃腸障害の頻度や程度も非 HP 感染 ITP と変わりはなく HP 菌陽性 ITP は消化器症状の面からも差を見いだすことが出来ない。

## 3) ITP 症例におけるピロリ菌株

HP 菌陽性 ITP 症例の胃病変についての報告では殆ど *pangastritis* 或いは胃体部に著明な胃炎の所見を示している。また本邦からの報告では感染菌株は血小板減少を伴わない単なる胃、十二指腸潰瘍症例と差は無く、Cag A, Vac A, ice A, IL-8 の発現なども他の HP 感染消化器疾患と差は無いとされている<sup>17)</sup>。従って本邦では血小板減少を引き起こす特有の菌株や菌の性状は見当たっていない<sup>23)</sup>。

## ヘリコバクターピロリ菌感染 ITP における除菌による血小板増加について

1998 年の Gasbarrini らの報告以来多くの除菌療法によ

る血小板増加効果を検討した報告がなされている。その一覧を Table 1 に示す。

除菌による血小板増加効果は国によって有効率に差があり、スペイン、フランス、米国からの報告では除菌による血小板増加効果はほとんど認められない。スペインの報告では 13% が PR となっているに過ぎない<sup>12~14)</sup>。一方イタリアや日本からの報告では総じて 50% 以上に血小板の増加反応が認められている<sup>7~11, 15, 16)</sup>。

最近イギリスとイタリアの共同研究によると半数以上英国人からなる集団に対する臨床研究では 33% の症例に除菌による血小板増加反応が認められた<sup>24)</sup>。

今までの傾向を考えると英国人とイタリア人の混合対象であったために有効率がこのような中間的値になった可能性がある。

このように除菌による血小板増加効果について大まかに 2 極化した報告になっているのが現状である。この原因は不明であるが 1) 対象者の免疫学的背景に差がある、2) 地域的に感染したピロリ菌株によって発現している抗原性の程度が異なる（Cag, Vac, がコードする蛋白抗原、Lewis (Le) 抗原など）等が推測されている。

## 本邦のレトロスペクティブ共同研究による HP 菌陽性 ITP に対する HP 除菌の血小板増加反応について

本邦において 2002 年 7 月から 2003 年 12 月の間に 11 施設の協力の下にレトロスペクティブ共同研究を行った<sup>16)</sup>。その結果慢性 ITP 435 例のうち 300 例（69%）に HP 陽性であった。年齢別 HP 陽性 ITP の頻度は、20 歳代は 40% 以下で、40 歳代では約 50% であるが以後高齢に伴い上昇し、50 歳代では 70% 以上が、60 歳以上では 80% 以上が HP 陽性である。これは本邦における一般人口に見られる感染率と近似している<sup>16, 25)</sup> (Fig. 1)。

### 1) 除菌による血小板増加効果 (Table 2)

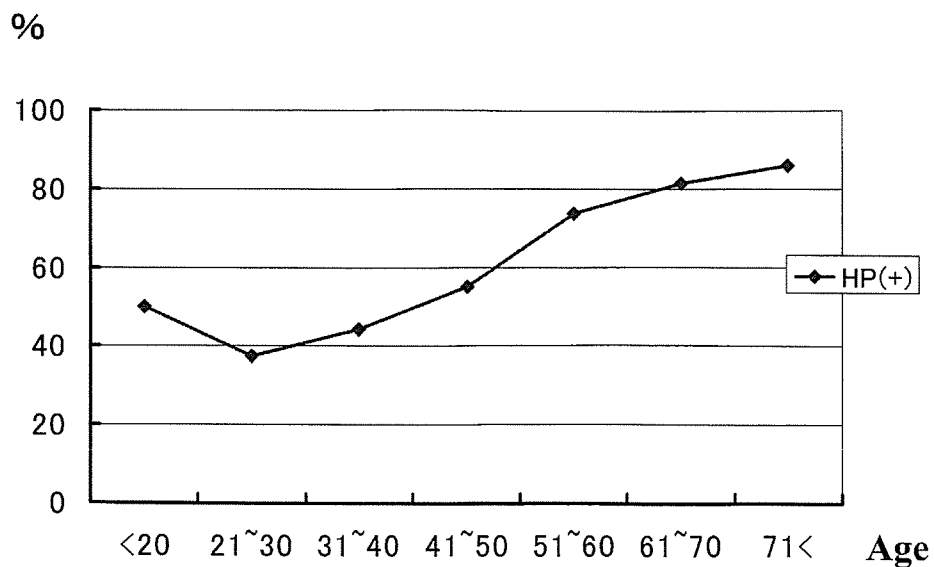
HP 陽性 ITP 300 例の内 228 例に除菌療法が行われ、除菌効果判定が可能であった 207 例中 161 例 78% に除菌が成功している。この時の除菌療法は殆どが通常のアモキシシリン、クラリスロマイシン、プロトンポンプインヒビターの 3 剤、7 日間併用療法である。

この内 12 ヶ月以上経過観察された 155 例（除菌成功群 122 例、除菌不成功群 33 例）の長期予後は、除菌成功群の内 79 例は血小板数増加を維持し、このうち 28 例は除菌後無治療で血小板数 15 万以上となり CR の症例である（23%）。残り 51 例の多くは血小板数 5 万以上となり殆どが無治療観察（PR）となっている（42%）。残り 43 例は除菌に成功したものの血小板数の増加が認められない症例で（35%）、除菌後の血小板数は除菌前値と変わりなく軽微な増減に留まっている（Table 2）。すなわち除菌成功群では 65% の症例が 12 ヶ月以上の間何らか

**Table 1** *Helicobacter pylori* positive rate and eradication effect on platelet counts in adult ITP

Many reports from Italy and Japan showed the good response rate of platelet counts after eradication, however reports from Spanish and USA did not support the platelet elevation by eradication. Overall *Helicobacter pylori* positive rate was 64% and platelet response rate was 49%.

Adult cases			Platelet response			
Authors	Reported Year	cases	<i>H.pylori</i> infected rate	Eradication effective rate	cases & (%) in eradication effective cases	Median follow up duration (M)
Gasbarrini et al. (Italy)	1998	18	11 (61%)	8/11 (73%)	8 (100%)	4
Emilia et al. (Italy)	2001	30	13 (43%)	12/13 (92%)	6 (50%)	8.3
Jarque et al. (Spain)	2001	56	40 (71%)	23/32 (72%)	3 (13%)	24
Veneri et al. (Italy)	2002	35	25 (71%)	15/16 (94%)	11 (73%)	11.7
Kohda et al. (Japan)	2002	48	27 (56%)	19/19 (100%)	12 (63%)	14.8
Hino et al. (Japan)	2003	30	21 (70%)	18/21 (86%)	10 (56%)	15
Hashino et al. (Japan)	2003	22	14 (64%)	13/14 (93%)	5 (39%)	15
Ando et al. (Japan)	2003	61	50 (82%)	27/29 (93%)	16 (59%)	11
Michel et al. (USA)	2004	76	16 (21%)	14/16 (93%)	0/14 (0%)	11.5
Veneri et al. (Italy)	2004	21	19 (91%)	19/21 (91%)	14 (74%)	18.1
Takahashi et al. (Japan)	2004	20	15 (75%)	13/15 (87%)	7 (54%)	4
Fujimura et al. (Japan)	2004	435	300 (69%)	161/207 (78%)	79/122 (65%)	12<
Ando et al. (Japan)	2004	20	17 (85%)	15/17 (88%)	10 (67%)	24
Sato et al. (Japan)	2004	53	39 (74%)	27/32 (84%)	15 (56%)	6<
Kurtoglu et al. (Turkey)	2004	38	26 (68%)	/	/	/
Inaba et al. (Japan)	2005	35	25 (71%)	25	11 (44%)	6
Stasi R et al. (Italy)	2005	137	64 (47%)	52	17 (33%)	12<
Total		1135	722 (64%)	384/463 (83%)	224 (49%)	12.3<



**Fig. 1** *Helicobacter pylori* positive rate in each age group of ITP cases in Japan

**Table 2** The Platelet response at 12 months after eradication in eradication success group and non-success group (Retrospective analysis in Japan2003)

The platelet count before eradication did not influence the platelet response by eradication significantly in both groups. In eradication success group CR, PR and NR rate were 23%, 42% and 35%, respectively. On the other hands, platelet response was found in 27%, even though in eradication non-success group. It was suspected that the inadequate timing of C<sup>14</sup>-Urea breath test after eradication or the misdiagnose of *Helicobacter pylori* infection.

Platelet count	CR	PR	NR	Total
Before eradication(X10 <sup>4</sup> )				
Eradication				
Success group( n=122 )				
<1	0	2(67)	1(33)	3
1 ~ 3	8(20)	23(58)	9(23)	40
3 ~ 5	8(21)	16(42)	14(37)	38
5 ~ 10	12(29)	10(24)	19(46)	41
Total	28(23)	51(42)	43(35)	122
Eradication				
Non-success group ( n=33 )				
<1	0	0	2(100)	2
1 ~ 3	1(11)	1(11)	7(78)	9
3 ~ 5	1( 7)	3(21)	10(71)	14
5 ~ 10	3(38)	0	5(63)	8
Total	5(15)	4(12)	24(73)	33

の血小板増加を維持したことになる。この頻度は除菌不成功群に比し有意に高く、ピロリ菌の除去が血小板増加に密接に関わっていることが明らかとなった。

今回の調査で除菌不成功群においても33例中9例は12ヶ月後も血小板数が増加(27%)していることが判った。9例中5例はCR(15%),4例はPRである(12%)。(Table 2)この除菌不成功群における血小板増加が認められた理由は、①除菌効果の判定が誤り、②除菌判定時期が問題、等が考えられ除菌効果の判定方法、判定時期が重要であることが伺える。

以上のようなHP陽性ITPに対するピロリ菌の除去が血小板増加反応に直接的に関係していることは以下の報告からも支持される。すなわち

①SLEに伴う血小板減少においてはHP菌陽性であっても、除菌による血小板増加反応は認められず、除菌による血小板増加はITP特有のものである<sup>9)</sup>。

また②HP菌陰性ITP症例に無作為的に除菌を試みた報告では血小板増加反応を示した症例は認められず、除菌療法による非特異的血小板増加作用ではない<sup>14)</sup>。③さらにHP菌陽性ITP症例を無作為的に除菌療法を行う群(13例)と行わない群(12例)の2群に分け血小板増加

反応を検討した報告では除菌群のみに血小板増加が認められる<sup>23)</sup>、等である。今回の共同研究を含め多くの報告において除菌成功群では不成功群に比し有意に血小板増加効果が認められたことから(p<0.0001)、このようなITP症例をHP関連ITPと呼称する根拠としている。

## 2) 除菌による血小板増加反応の特徴

本邦での研究結果を含め多くの報告は性差、平均年齢、除菌前の血小板数、除菌直前のITP治療の有無、治療の内容など所謂ITPの臨床病態や過去の治療経過は除菌による血小板増加効果に影響を与えていない。すなわちステロイド療法や摘脾に対して不応性の症例に対しても有効性が認められる点は大きな利点である<sup>9,11,16)</sup>。Stasiらは除菌前の血小板減少が軽微である症例(4.8万前後)群に血小板増加効果が有意に認められ予後予測する上で参考になると報告しているが、本邦の成績では同様の傾向はあるものの有意差は認められていない<sup>24)</sup>。

しかし極度に血小板数が少ない1万以下の症例では血小板増加反応が認められても軽度である傾向がある。但し出血傾向などは消失し臨床的に有用であると考えられている。

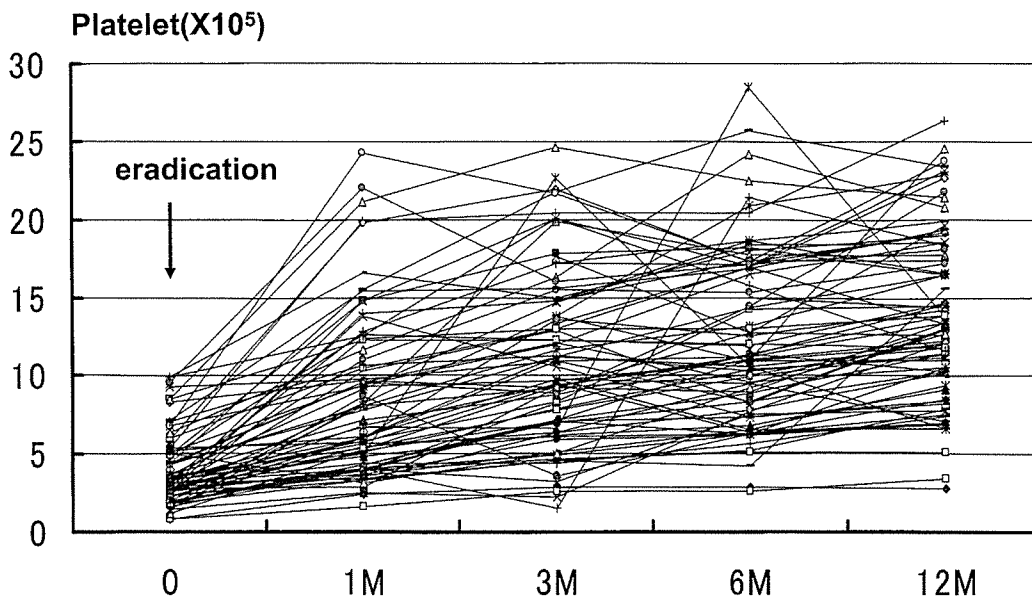


Fig. 2 Platelet response curve for 12 months in eradication success group (79 ITP cases)

血小板増加反応は除菌後1ヶ月頃には認められ、再発例がなく1年以上血小板増加が持続することも特徴である (Fig. 2)。多くの報告でも血小板増加反応は長期に持続しており再発がないか少ない。一般的に除菌後のピロリ菌再感染については明らかとなっていないが、最近 Tsutsumi らによって再感染、再発例が報告され、再除菌により増加反応を示したと記載されている<sup>26)</sup>。

ITP としての罹病期間に関しては罹病期間が短い群 ( $6.52 \pm 4.67$  年) が長い群 ( $9.85 \pm 7.77$  年) に比し有意に除菌成功後の血小板増加を来した ( $P < 0.0001$ )。Tasai らも罹病期間1年前後の症例が3年未満の症例に比し血小板増加反応が良好との報告を行っている<sup>24)</sup>。

以上の臨床研究から ITP の中には HP 菌が発症にかかわっている症例が存在し除菌療法が血小板増加に有用であることが確認できた。

#### ヘリコバクタピロリ菌感染による血小板減少機序

明確なエビデンスはないが局所の HP 菌に対する免疫反応系が遠隔の細胞に障害を及ぼしていると考えられている。

HP 菌体成分のうち細胞外毒素である 95Kd の空胞化因子 VacA (6 面体陰イオン選択性、電位依存性チャンネルを形成するとともにミトコンドリア膜を標的としアポトーシスを引き起こす) や Cag-PAI (cag pathogenicity island) がコードする蛋白の一つである CagA (cytotoxin-associated antigen A) は直接細胞障害や炎症反応、細胞増殖反応に関わるとともに強い抗原性を有しており、菌体表層の Lewis 抗原様側鎖と共に、これら抗原に対す

る免疫反応が検討されている<sup>2)</sup>。

しかし一般の HP 菌陽性症例においては、HP 菌に対する特異的な全身性の免疫反応は末梢血リンパ球の検索からは認められていない。また非臓器特異的、特異的自己抗体 (抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗マイクロソーム抗体など) の出現頻度はコントロールと差がないと報告されている<sup>27, 28)</sup>。しかし最近小児においては HP 菌陽性群においては臨床症状とは関係なく陰性群に比し、胃壁細胞抗体、マイクロソーム抗体、の出現頻度が有意に高く、小児における HP 菌感染は自己免疫的胃炎や他の自己免疫疾患の誘引となると報告され<sup>29)</sup>、局所の HP 感染から全身的免疫反応への伸展については今後さらなる議論が必要である。

ITP に関しては除菌により血小板が増加した症例では Th1/Th2 の比が除菌後上昇する報告は、HP 菌感染が全身的な免疫反応の不均衡をひき起していることを裏付ける報告として興味深い<sup>30)</sup>。また最近 HP 陽性 ITP 症例においては末梢血に特異的な T cell のクローナルな増殖が認められ除菌効果に伴ってクローンが消失すると報告され、HP 菌に対する全身的な免疫反応が血小板減少と関連している事が示されている<sup>31)</sup>。

#### 1) Lewis 抗体の関与

HP 感染症例には高い Lewis 抗体価を示す例がある。この抗 Lewis 抗体が認識するエピトープを有する組織にこの抗体が結合し自己免疫疾患を起こす (molecular mimicry)。例えば胃壁細胞の  $H^+K^+ATPase$  の一部は Lewis 抗原エピトープを有し抗 Lewis 抗体が壁細胞障害を生じ胃炎を引き起こす説もある<sup>32, 33)</sup>。

この抗 Lewis 抗体が血小板に非特異的に吸着され血小板減少を引き起こすと考えられる<sup>34)</sup>。

## 2) 分子相同性

従来より微生物の産生物質、たとえばリポポリサッカライドや DNA などはアジュバントとして働き無関係の抗原に対して免疫反応を起こし、自己抗原に対しても異種抗原と同じように T-cell の反応を引き起こし易いと言われている<sup>35)</sup>。また一方、抗原分子相同性により (molecular mimicry) 微生物由来の抗原ペプチドと自己抗原ペプチドの間に交差性があれば自己抗体として認識され自己免疫疾患が発症すると推測される。

HP 菌陽性 ITP 血小板から誘出した抗体は HP 菌の Cag A 抗原と反応することが免疫プロット法で明らかにされた<sup>15)</sup>。さらに除菌により血小板数が回復すると Cag A 抗原と反応する抗体は誘出液中には認められなくなるが、除菌による血小板数の増加が認められない症例においては抗体の消失は認められない。また興味あることに HP 菌陰性 ITP 症例の血小板誘出液は Cag A を認識することから、ITP の血小板に結合している血小板由来のペプチドに対する自己血小板抗体は抗原相同性のある CagA と反応したものと理解される。

CagA に対する抗原相同性については同様な方法で検討したフランスのグループは否定的な検討結果を報告している<sup>13)</sup>。これには本邦と欧米との間で HP 菌株に差がある可能性もあり CagA 抗原との分子相同性については今後多くの地域で検討すべきである。

この他 HP 陽性 ITP 症例の血小板には anti-Cag A 抗体と反応する 55kDa 抗原が存在するのに対し正常血小板にはこの蛋白は存在せず、55kDa 蛋白と反応し血小板寿命を短縮するとの報告もある<sup>36)</sup>。

また Cag A IgG 抗体価が高い症例には除菌による血小板増加反応を示す症例が有意に多く、除菌効果の予測に応用可能であるとの報告は、Cag A 抗原が ITP 発症の免疫反応に関わっている事を別の角度から示唆したものである<sup>23)</sup>。

いずれにしても Cag A 抗原とこれに対する抗体が血小板減少の発症に関連している報告が集積されつつあるのが現状である。

## 3) vWF, 抗 HP 菌抗体による血小板活性化反応による<sup>37)</sup>

HP 菌のある株は vWF, 抗 HP 菌抗体の存在下で血小板凝集反応を引き起こすことが報告された。この凝集反応は HP 菌が抗 HP 菌抗体, vWF を結合し、血小板膜 GPIIb/IIIa 複合体およびその近傍に位置するとされる FcγRIIA を介してシグナルが GPIIb/IIIa 複合体へ伝達され血小板凝集反応が生じると考えられている。血小板活

性が局所の炎症反応、潰瘍形成に、また心血管障害に、さらには血小板活性化による慢性的血小板消費による血小板減少が引き起こされるとする報告もある。

## ピロリ菌感染によって ITP を生じる症例の特徴

ピロリ菌感染者は非常に多いにもかかわらず ITP を発症する症例はそのごく一部で、多くは ITP を発症しない。これについては免疫反応の個体差の観点から HLA 系を検索した報告がある。それによると HP 菌陽性 ITP では HLA-DRB1\*11, 14, と HLA-DQB1\*03 が HP 菌陰性 ITP に比し有意に高く、HLA-DRB1\*03 が有意に低い結果が得られている。このような HLA 系を有するヒトが HP 菌感染により HP 関連 ITP を発症する可能性が示唆される<sup>38, 39)</sup>。しかし HLA 系頻度は人種によって差がありこれを普遍化することはできないが、今後各々の人種間で検討し結論を出す必要がある。

## 除菌療法の副作用

除菌の副作用に関して詳細な報告はない。本邦の集計では 222 例中 39 例 (17.6%) に何らかの副作用が認められた<sup>16)</sup>。多くは消化器症状で 25 例 (64%) に認められ、その内訳は軟便、下痢胃部不快感などであった。この他蕁麻疹などの皮疹 9 例 (23%) が認められている。重篤な症例は血小板減少が増悪した 1 例のみで安全におこなえる治療と思われる。ただし血小板数が 1 万以下の症例に関しては消化管出血、その他出血傾向の増悪など慎重な判断が必要である。

## ピロリ関連 ITP に対する除菌療法の位置付け

従来より ITP は原因不明の自己免疫疾患として捉えられている<sup>40~42)</sup>。しかしここに示したように HP 菌関連 ITP が存在することも理解可能で、免疫学的原因がより明確に推測される ITP の一つと捉えることができる。これらに対して従来とは全く異なった治療法で 60% 以上に良好な治療成績が得られたことは医療経済を含め画期的なことである。特に従来より第一選択薬とされているステロイド治療を回避することが出来る症例が出てくることから副作用、合併症対策への治療費、治療期間が削減されより良い QOL が期待できると考えられる。

そこで HP 菌陽性 ITP 症例においてはまず HP 菌の関与を除き、除菌により血小板増加反応を示した症例は HP 関連 ITP として ITP の中で位置付けてはどうかと考えている (Fig. 3)<sup>43)</sup>。

## ITP 治療ガイドライン

以上を踏まえて「血液凝固異常症に関する研究」班で ITP 治療ガイドライン作成した (Fig. 4)。その概略とし

### Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

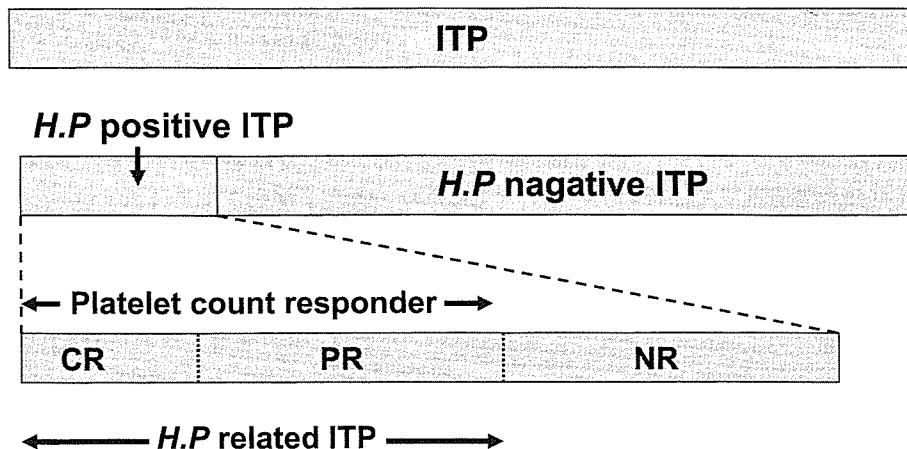


Fig. 3 Clinical situation of *Helicobacter pylori* related ITP (Hypothesis)

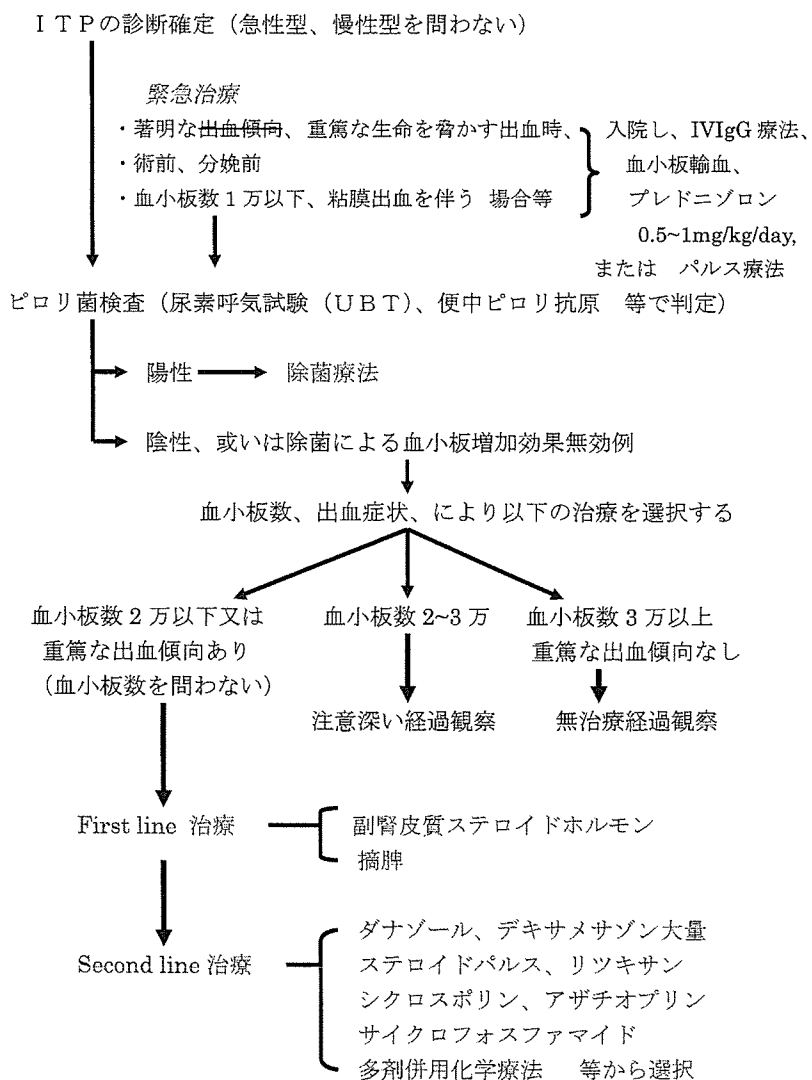


Fig. 4 Guideline for adult ITP treatment (2004)

て

1. ITP 治療の緊急性を要する症例は別として、まずヘリコバクターピロリ菌感染が関係している ITP か否かを検査し、陽性であればインフォームドコンセントの基にまず除菌療法を行う。
2. 除菌療法に反応しない症例に関しては従来の標準的治療を行う、を大枠としている。さらに今回提案したプロトコールには治療目標を3段階に定め、各治療ごとの評価を可能とするとともに、各治療の対象を具体的に示した点、個々の症例の病状を勘案して薬物量や治療法を選択出来る、などが盛り込まれている。紙面の都合上詳しくは難治性疾患克服事業報告書を参照していただきたい<sup>44)</sup>。

なお HP 陽性 ITP に対する除菌療法については現在保険収載を目標に関係方面へ働きかけを行っている。

### レトロスペクティブ研究のまとめ

現時点で本邦における HP 関連 ITP は以下のようにまとめられる。

1. ITP におけるピロリ菌陽性率は加齢と共に高くなり 50 歳以上では 70% 以上で本邦の一般的傾向と違いはない。HP 陽性率に性差はない。
2. ピロリ菌陽性 ITP 群は陰性群に比し、平均年齢が有意に高い。
3. 除菌成功群に血小板増加例が有意に多い (63%)。
4. 除菌前の ITP 治療が除菌後の血小板増加に影響しない。
5. 除菌による血小板増加例は ITP 罹病期間が短い。
6. 血小板増加反応を示した症例の再発例は認めていない。  
血小板増加反応は除菌後約 1 ヶ月で認められ、増加効果は長期に持続する。
7. 副作用は 17.6% に認め消化器症状が主で、重篤な症例は出血傾向が増悪した 1 例である。
8. 以上のエビデンスから HP 陽性 ITP に対しては除菌療法を組み込んだ治療ガイドラインを作成した。

### まとめ

所謂特発性血小板減少性紫斑病と診断していた症例に対しピロリ除菌が血小板増加効果をもたらすことは本症にとってエポックメイキングな事である。しかしながらこのような現象が一部の国に限られていること (日本、イタリア、台湾など) についての更なる解析が必要である。そこが明確にされない現状では除菌療法及びその位置付けが国際的に認知されにくい現実となっている。しかしながら一方では世界各国でこのようなエビデンスに目が向けられており、所謂 HP 関連 ITP が HIV 関連 ITP

と同様な位置づけが来る日を期待している。いずれにしてもこれからも症例の集積と、臨床的解析をさらに推し進め、海外の状況にも目を向けながらコンセンサスを得たこの疾患の位置づけを示す必要がある<sup>45, 46)</sup>。

### 謝 辞

本邦でのレトロスペクティブ研究は厚生労働省 難治性疾患克服事業 血液凝固異常症に関する調査研究班 班長 池田康夫教授 (慶応義塾大学) のもとで、大阪大学 倉田義之先生、慶応義塾大学 桑名正隆先生、並びに北海道大学、旭川赤十字病院、昭和大学藤が丘病院、東京都立駒込病院、東京女子医科大学、東京医科大学、関西医科大学、広島大学、広島赤十字原爆病院の各血液内科の先生方の協力を得て行われたもので、改めて深謝いたします。

### 文 献

- 1) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1998; **352**: 878-878.
- 2) Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002; **347**: 1175-1186.
- 3) Zentilin P, Savarino V, Gamero A, Accardo S, Serino B. Is *Helicobacter pylori* infection a risk factor for disease severity in rheumatoid arthritis? *Gastroenterology*. 1999; **116**: 503-504.
- 4) De Luis DA, Varela C, de la Calle H, et al. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in-patient with autoimmune atrophic thyroiditis. *J Clin Gastroenterol*. 1998; **26**: 259-263.
- 5) Aragona P, Magazzu G, Macchia G, et al. Presence of antibodies against *Helicobacter pylori* and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1999; **26**: 1306-1311.
- 6) Gasbarrini A, Carloni E, Gasbarrini G, Menard A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases-other helicobacters. *Helicobacter*. 2003; **8**: 68-76.
- 7) Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; **97**: 812-814.
- 8) Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, Apollo ND, Torelli G. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2002; **118**: 1198-1199.
- 9) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, 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**: 584-588.
- 10) Hashino S, Mori A, Suzuki S, et al. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int. J Hematol*. 2003; **77**:



- 188-191.
- 11) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al. Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol.* 2003; **77**: 239-244.
  - 12) Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2001; **115**: 1002-1003.
  - 13) Michel M, Khellaf M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch. Intern. Med.* 2002; **162**: 1033-1035.
  - 14) Michel M, Cooper N, Christelle J, Frissora C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood.* 2004; **103**: 890-896.
  - 15) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* Cag A protein may be involved in the pathogenesis of pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004; **124**: 91-96.
  - 16) Fujimura K., Kuwana M., Kurata Y, et al. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*—positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan. *Int J Hematol.* 2005; **81**: 162-168.
  - 17) Ando T, Tsuzuki T, Mizuno T, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter.* 2004; **9**: 443-452.
  - 18) Blecker U, Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* positivity in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; **58**: 31-34.
  - 19) Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood.* 2003; **101**: 1660.
  - 20) Jaing TH, Yang CP, Hung IJ, Chiu CH, Chang KW. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 2003; **92**: 1153-1157.
  - 21) Hayashi H, Okuda M, Aoyagi N, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int.* 2005; **47**: 292-295.
  - 22) Jaing TH, Tsay PK, Hung IJ, Chiu CH, Yang CP, Huang IA. The role of *Helicobacter pylori* infection in children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; **Oct 31**; Electric Pub.
  - 23) Suzuki T, Matsushima M, Masui A, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2005; **100**: 1265-1270.
  - 24) Stasi R, Rossi Z, Stipa E, Amadori S, Newland A. C, Provan D. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 2005; **118**: 414-419.
  - 25) Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogen in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology.* 1992; **102**: 760-766.
  - 26) Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, et al. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol.* 2005; **84**: 807-811.
  - 27) Yuceyar H, Saruc M, Kokuludag A, Terzioglu E., Goksel G., Isisag A. The systemic cellular immune response in the *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer and chronic antral gastritis. *Hepatogastroenterology.* 2002; **49**: 1177-1179.
  - 28) Pellicano R, Touscoz G. A, Smedile A, et al. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies in patients suffering from duodenal ulcer with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci.* 2004; **49**: 395-398.
  - 29) Guariso G, Brotto F, Basso D, Alaggio R, Betterle C. Organ-specific autoantibodies in Children with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; **9**: 622-628.
  - 30) Takahashi T, Yujiri T, Tanizawa Y. *Helicobacter pylori* and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to difference in the bacterial strains. *Blood.* 2004; **104**: 594.
  - 31) Ishiyama M, Teramura M, Iwabe K, Kato T, Motoji T. Clonally expanded T-cells in the peripheral blood of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Int J Hematol.* 2006; **83**: 147-151.
  - 32) Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H+, K+ -adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003; **198**: 1147-1156.
  - 33) Rad R, Gerhard M, Lang R, et al. The *Helicobacter pylori* blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. *J Immunol.* 2002; **168**: 3033-3041.
  - 34) McCrae KR. *Helicobacter pylori* and ITP: many questions, few answers. *Blood.* 2004; **103**: 752-753.
  - 35) Marrack P, Kappler J, Kotzin B.L. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med.* 2001; **7**: 899-905.
  - 36) Franceschi F, Christodoulides N, Kroll MH, Genta RM. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Int Med.* 2004; **140**: 766-767.
  - 37) Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, et al. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology.* 2003; **124**: 1846-1854.
  - 38) Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, Zanuso C, Krampera M, Franchini M. Idiopathic thrombocytopenic purpura, *Helicobacter pylori* infection, and HLA class II alleles. *Blood.* 2002; **100**: 1925-1926.
  - 39) Magnusson PKE, Enroth H, Eriksson I, et al. Gastric cancer and human leukocyte antigen: distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res.* 2001; **61**: 2684-2689.

- 40) Karpatkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1997; **349**: 1531-1536.
- 41) Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2002; **346**: 995-1008.
- 42) Kuwana M, Kaburaki J, Kitasato H, et al. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; **98**: 130-139.
- 43) Fujimura K. *Helicobacter pylori* infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2005; **81**: 113-118.
- 44) 藤村欣吾. 免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における治療ガイドライン (案) の提案. —ヘリコバクタピロリ除菌療法
- 法の成績を踏まえて—厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業. 平成 16 年度 総括・分担研究報告書 血液凝固異常症に関する調査研究 (主任研究者: 池田康夫). 2005; 53-69.
- 45) Franchini M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an Update. *Helicobacter*. 2004; **9**: 342-346.
- 46) Jackson S, Beck PL, Pineo G, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: Novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am J Hematol*. 2005; **78**: 142-150.

その他

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業  
血液凝固異常症に関する調査研究班

第 1 回班会議

日時：平成 18 年 7 月 28 日（金）午前 10 時～午後 5 時終了予定  
場所：慶應義塾大学医学部新棟 11F 中会議室

**プログラム・抄録集**

主任研究者 池田 康夫

平成18年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

**血液凝固異常症に関する調査研究班**

**第1回班会議 プログラム**

日時：平成18年7月28日（金）午前10時～午後5時終了予定

場所：慶應義塾大学医学部新棟 11F 中会議室

（サブグループ総括報告：20分 各個人研究：12分 討論含む）

**10:00～ 主任研究者 挨拶 池田康夫**

**10:05～ 厚生労働省健康局疾病対策課 牧野友彦技官**

**10:15～ 特発性血栓症研究班 ... 総括報告 宮田敏行**

サブグループリーダー：宮田敏行 国立循環器病センター研究所

班 員：小嶋哲人 名古屋大学医学部

坂田洋一 自治医科大学

辻 肇 京都府立医科大学

村田 満 慶應義塾大学医学部

川崎富夫 大阪大学医学部

研究協力者：猪子英俊 東海大学医学部

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

**10:35～ TMA研究班 ... 総括報告 藤村吉博**

サブグループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学

班 員：宮田敏行 国立循環器病センター研究所

村田 満 慶應義塾大学医学部

和田英夫 三重大学医学部

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

**10:55～ ITP研究班 ... 総括報告 藤村欣吾**

サブグループリーダー：藤村欣吾 広島大学医学部

班 員：桑名正隆 慶應義塾大学医学部

倉田義之 大阪大学医学部

研究協力者：藤沢康司 慈恵会医科大学

降旗謙一 エスアールエル

野村昌作 岸和田市民病院

特別協力者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部（疫学班）

**11:15～ 疫学研究班 ... 総括報告 杉田稔**

研 究 者：杉田稔・伊津野孝 東邦大学医学部

**11:25～ 静脈血栓塞栓症研究班 ... 総括報告 小林隆夫**

サブグループリーダー：小林隆夫 信州大学医学部

研究協力者：榛沢 和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科

佐久間 聖仁 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

黒岩 政之 国立病院機構相模原病院麻酔科

中村 真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

11:45～12:45 昼休み

12:45～13:45

**特発性血栓症班員報告：**

宮田敏行「日本人静脈血栓症患者のプロテインC、アンチトロンビンの遺伝子解析」

川崎富夫「日本の現状に即した肺血栓塞栓症の予防戦略」

窓岩清治（坂田洋一）「本邦における静脈血栓症に対するワルファリン使用の実態調査に向けての調査票の作成」

小嶋哲人「プロテインS欠損症による門脈血栓発症例」

辻 肇「ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査結果のまとめ」

13:45～14:35

**TMA 班員報告：**

和田英夫「TMA ならびにその基礎疾患における ADAMTS13 と VWF の検討」

宮田敏行「ADAMTS13 の蛍光合成基質、FRET-S-VWF73 の有用性」

松本雅則（藤村吉博）「慢性肝疾患における ADAMTS13 解析」

村田 満「ファージディスプレイ法による ADAMTS13 のエピトープ解析」

14:35～15:25

**ITP 班員報告：**

藤村欣吾「難治性 ITP の実態調査（アンケート調査中間報告）」

桑名正隆「抗 GPIIb 抗体産生 B 細胞の検出とその有用性の検討」

倉田義之「血小板寒冷凝集素により偽性血小板減少症を呈した 4 例」

降旗謙一「特発性血小板減少性紫斑病に関する新検査の検討」

15:25～15:45 休憩

15:45～16:45

**静脈血栓塞栓症研究班員報告：**

小林 隆夫「産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査—2001 年から 2005 年」

榛沢 和彦「新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査」

中村 真潮（佐久間）「深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査—2006 年」

中村 真潮「日本の精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症に関する検討—第 2 報：発症リスクに関する検討—」

**終 了**

---

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

血液凝固異常症に関する調査研究班 主任研究者：池田康夫

事務局：慶應義塾大学医学部内科池田教授室 Tel: 03-3353-1211 内線 62421

## 特発性血栓症研究班 サブグループ研究報告

サブグループリーダー：宮田敏行 国立循環器病センター研究所

班 員： 小嶋哲人 名古屋大学医学部

坂田洋一 自治医科大学

辻 肇 京都府立医科大学

村田 満 慶應義塾大学医学部

川崎富夫 大阪大学医学部

研究協力者：猪子英俊 東海大学医学部

特発性血栓症研究班は、2つの研究手法で、特発性血栓症の研究を進めている。その1つは、日本人の静脈血栓症の遺伝的背景に関する調査研究である。これまでの当研究班の成果として、班として収集した静脈血栓症患者の試料を対象に、候補遺伝子アプローチで遺伝子解析を行ない、日本人に比較的多く見られるプロテインS K196E 変異が、静脈血栓症の遺伝的リスクとなることを明らかにした。本変異のヘテロ接合体は、日本人約55人に1人にみられ、約1万人の日本人が静脈血栓症のリスクに晒されていることを明らかにした。ヘテロ接合体の血中プロテインS活性は、約16%低値を示すことも明らかにした。また、班として収集した静脈血栓症患者の試料を用いて、プロテインCとアンチトロンビンの遺伝子変異の、静脈血栓症に対する寄与も検討し、患者の11%と7%が、それぞれの遺伝子に原因と考えられる変異を有していることを明らかにした。

一方、原因が明らかでない血栓症（特発性血栓症）の成因の解明、予防（および再発予防）・診断・治療法の確立を研究目標のひとつとして、調査研究活動を行った。ヘパリンは、血栓症の治療ならびに予防において、もっとも広く用いられている有用な抗凝固薬である。近年、在宅医療の普及に伴い、ヘパリンを在宅で患者自ら注射すること（ヘパリンの在宅自己注射）が不可欠な例も増加していると思われる。そこで、安全で有用な治療法の確立に向けて、ヘパリンの在宅自己注射に関するアンケート調査を行なった。また、ワルファリンの治療に関するアンケート調査を行なう予定である。

## 平成18年度のTMA研究班の研究計画

サブグループリーダー：藤村吉博 奈良県立医科大学

班員： 宮田敏行 国立循環器病センター研究所  
村田 満 慶應義塾大学医学部  
和田英夫 三重大学医学部

【背景】本TMA研究班は2つの基軸から成り立っている。一つは、1998年以降、藤村班員の所属施設（奈良医大輸血部）で、HPを介して集積したTMA患者の「臨床症状とADAMTS13活性の対比解析」である。TMAと同定され、前記が解析された総数は平成18年3月末で693例となる。この中で、(1) ADAMTS13活性の先天性欠損症であるUpshaw-Schulman症候群(USS)は29例発見され、うち23例の同遺伝子解析は班員の宮田敏行らのグループを中心に終了し、論文発表済みなし作成中である。次に、(2) 薬物チクロピジン(TC)によるTTPは17例集積した。このTC-TTPはADAMTS13活性に対するIgG型自己抗体発生のため、同活性が著減する「定型的TTP」である事を示した。このデータは2005年の全米血液学会でも報告したが、米国研究者の注目を集め、その後clopidogrel(CL)-TTPとの比較研究の申し出があった。これにてTCとCLは共にチエノピリジン誘導体でありながら、TTPの病態やまた発症様式は大きく異なる事が示され、この結果は現在論文投稿中である。二つ目はそれぞれの個別研究からなるが、これを以下に示す。(1) 宮田班員：ADAMTS13で切断される最小限のVWF基質を同定し、これをGST-VWF73-Hisと命名して報告した。その後、このVWF73に蛍光基を導入したFRETs-VWF73を確立し、ADAMTS13活性の測定迅速化を計った。彼らはさらにADAMTS13遺伝子KOマウスを作成し、その基本となる潜在的血栓素質を示した。(2) 藤村班員：ADAMTS13モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討で、ADAMTS13の産生細胞が肝星細胞であることを明らかにした。さらに、慢性肝疾患の病状進展に伴いADAMTS13活性が低下することを示した。平行して生体部分肝移植例でのADAMTS13動態について検討し、移植直後一早期に同活性が著減する事を示し、同手術の重篤合併症である術後血栓症にはVWF/ADAMTS13が関与している事を示した。この他、ADAMTS13切断によるVWF-A2ドメインのTyr1605を特異的に認識するモノクローナル抗体の作成を通じ、汎用性のある高感度ADAMTS13-act-ELISAを完成した。(3) 村田班員：血小板にもADAMTS13が存在する事を示した。(4) 和田班員：TMAの仮診断基準作成の後、全国の医療機関に患者実態について第一次アンケート調査を、またその後大規模アンケート調査が東海大学のグループにより実施され、それらの集積データが解析された。

### 【今年度の研究目標】

- (1) 藤村班員：①USSの患者発掘、②慢性肝疾患でのADAMTS13/UL-VWFM解析、③膠原病等でのADAMTS13/UL-VWFM解析、④TMAの診断基準作成研究の総括
- (2) 宮田班員：ADAMTS13遺伝子解析（詳細は現在海外出張中のため不明）
- (3) 村田班員：①ファージディスプレイ法によるADAMTS13のエピトープ解析、②ADAMTS13測定の標準化に向けて
- (4) 和田班員：①肝移植患者約80例でのTMA発症と、ADAMTS13、VWFの関係、②TTP約36例での、ADAMTS13活性、抗原量、FXI-ADAMTS13複合体値の解析



ITP（特発性血小板減少性紫斑病）研究サブグループ  
平成 18 年度研究計画について

サブグループリーダー：藤村欣吾 広島大学医学部  
班 員：桑名正隆 慶應義塾大学医学部  
倉田義之 大阪大学医学部  
研究協力者：藤沢康司 慈恵会医科大学  
降旗謙一 エスアールエル  
野村昌作 岸和田市民病院

目的： ITP の疫学調査から近年の ITP の実態を明らかにする。ITP の病態解析と病態に立脚した診断基準の作成。新たな ITP 治療ガイドラインの作成。難治性 ITP の現状把握と治療法の開発。

これまでの成果と役割分担：

1. ITP 疫学調査（大阪大学 倉田先生）は特定疾患調査表に基づいて全国的な平成 15 年度の解析を行い、慢性型における年齢分布が昭和 40 年代における調査とは随分中高齢者（50 歳台以降）に変移していること、10 万に当たりの発症率は 1.25 人で、血小板数は 1 万以下の症例が多い。また慢性型においてはプレドニン療法、次いでピロリ除菌療法が多く行われており、治療内容も変化しつつあることが明らかとなった。2. 新たな診断基準の作成（慶應義塾大学 桑名先生、SRL 降旗先生）については、ITP の病態に即した項目を取り入れ感度 96%、特異度 79%を示す新たな 6 項目からなる診断基準を提案した。現在全国的な実用化を目指して遠隔地からの検体が検査に影響するかどうか SRL と慶應大学とでダブルチェック方式で検討中である。抗血小板自己抗体産生機序については *in vitro* で自己の抗原提示細胞と血小板膜抗原に対する自己反応性 T 細胞、自己血小板の関係が示され、抗原認知から抗体産生に至る免疫ネットワークが解明されつつある。

3. 治療ガイドライン（広島国際大学 藤村）は、ピロリ陽性 ITP 症例ではピロリ除菌療法が約 64%に血小板増加反応を示すことが本邦でのレトロスペクティブ研究で明らかとなり、除菌療法を組み入れた ITP 治療プロトコルを提案した。また治療プロトコルの対象になりにくい難治症例の実態を明らかにするために日本血液学会研修施設を対象に調査を開始した。

今後の計画：

1. 疫学調査：高齢化社会となり疾病構造が変化しつつある中で大切に、より詳細に解析し、今後の診断、治療ガイドラインに反映させてゆくと共に経年的解析を試みる。

2. 診断基準の展開と病態解析：現在行っている検査精度の確立、向上プロジェクトを解析した上で新たな診断基準として全国展開する。病態解析からは自己反応性 T 細胞の活性化を抑えるような分子標的治療法の可能性を探ると同時に、ピロリ菌の効果発現機序を追究する。

3. 治療ガイドラインの検証：新たな治療ガイドラインの検証を行う ITP 治療プロスペクティブ研究を立ち上げ治療成績を基に有用性を明らかにする。難治性 ITP の実態調査から本邦の現状を把握し新たな治療薬候補を検討する。

4. 妊娠時の血小板減少について TAM 混在の可能性を臨床的に解析する。

## 血液系統調査研究班と疫学班の連携

杉田 稔、伊津野 孝 東邦大学医学部衛生学教室  
特定疾患の疫学に関する研究班(永井班)

厚生(労働)科学研究の疫学班はかねてから、その臨床班と連携して難病研究を続けてきた。その内容として、全国疫学調査研究、臨床調査個人票研究をはじめ、多方面の臨床疫学研究がある。全国疫学調査研究は次の手順でなされる。1 疫学班が対象疾患を選定、2 一次調査として疫学・臨床両班で対象疾患を扱う臨床科に対象患者数を質問票で調査、3 二次調査として一次調査で対象患者がいる臨床科にその患者の臨床情報を質問票で調査の順である。臨床調査個人票研究は下記のようになされる。2001年度から特定疾患医療受給者証交付申請時に添付する臨床調査個人票の情報を都道府県で電子入力している。現状として都道府県でのその入力は不十分であるが、2003年度分あたりから、対象疾患の概略像は把握できるようである。その情報を臨床班長の名前で厚生労働省から利用許可をもらって、解析する。難病の血液系統調査研究班と疫学班の連携に関し下記に表示する。これによると、全国疫学調査研究の対象は血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と溶血性尿毒症症候群(HUS)で、その一次調査は終了し、現在二次調査解析中である。臨床調査個人票研究の対象は特発性血小板減少性紫斑病(ITP)と再生不良性貧血で、まだ研究実施前である。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 血液系統調査研究班と疫学班の連携		
研究班	全国疫学調査研究	臨床調査個人票研究
血液凝固異常症(池田班)	血栓性血小板減少性紫斑病(TTP) 溶血性尿毒症症候群(HUS)	特発性血小板減少性紫斑病(ITP)
特発性造血障害(小澤班)		再生不良性貧血

## 静脈血栓症/肺塞栓症グループ 平成 18 年度研究計画

サブグループリーダー：小林隆夫 信州大学医学部

研究協力者：榛沢 和彦 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科

佐久間 聖仁 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学

黒岩 政之 国立病院機構相模原病院麻酔科

中村 真潮 三重大学大学院医学系研究科循環器内科学

静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、昨年度に引き続き研究を継続するものが 3 件、今年度から新たに調査研究を開始するものを 2 件予定している。継続研究としては、精神科領域の肺塞栓症発症調査、新潟中越地震後の深部静脈血栓症調査、日本麻酔科学会による周術期肺塞栓症の全国調査であり、新規研究としては、産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査および全国医療機関における深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査である。本年度の研究概要を下記に示す。

1. 小林隆夫：産婦人科領域の静脈血栓塞栓症の調査－2001 年から 2005 年  
1991 年から 2000 年までの発症調査に引き続き、21 世紀に入った 5 年間  
(2001 年から 2005 年) に新たに発症した産婦人科領域における静脈血栓  
塞栓症の全国調査を行う。
2. 佐久間聖仁：深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向き調査－2006 年  
全国医療機関へ深部静脈血栓症および肺塞栓症の前向きアンケート調査を  
実施し、深部静脈血栓症および肺塞栓症の発症頻度、およびそれらの臨床  
的相違点を明らかにする。
3. 中村真潮：日本の精神科病棟入院患者における肺血栓塞栓症に関する検討  
精神科病棟において 2004 年に発症した 51 例の肺血栓塞栓症例に対し二次  
調査を行い、精神科病棟における発症リスクを明らかにする。
4. 榛沢和彦：新潟県中越地震被災者の慢性期静脈血栓に対する対照検査  
新潟県中越地震被災地では震災 1 年後でも 7.3%の住民に下肢深部静脈血栓  
が見つかっているが、地震による影響か否かについて非被災地で被災地と  
よく似た環境の雪国山間部での下肢深部静脈血栓の頻度調査を行い、その  
相違を明らかにする。
5. 黒岩政之：周術期肺血栓塞栓症発症頻度に関する日本麻酔科学会調査  
2005 年 1 月から 2005 年 12 月までに発症した周術期肺血栓塞栓症に関し詳  
細な調査を行い、その特徴の把握および新たな周術期予防対策の提言に役  
立つ日本人の疫学データを収集する。