特発性血小板減少症のピロリ菌除菌治療

防衛医科大学校血液内科講師
佐　藤　　謙
（聞き手　山内俊一）

特発性血小板減少症のピロリ菌治療についてご教示ください。
＜埼玉県勤務医＞

山内　佐藤先生、特発性血小板減少症は難病的なものとしてよく知られていますが、最近、ピロリ菌治療というのが脚光を浴びておりますね。もともといつごろに提唱されたものなのでしょうか。

佐藤　ピロリ菌の除菌が血小板減少性紫斑病（ITP）に関して有効であるという報告は、1998年にイタリアのグループから報告されて、各国で追試をされて認定されたという経緯があります。

山内　日本でこの治療法が用いられる頻度はどのぐらいのものなのでしょう。

佐藤　2012年、ITPの治療の参照ガイドが改訂されました。それによると、日本ではピロリ菌の除菌はファーストチョイスになっています。ピロリ菌をお持ちの方でITPと診断された場合には、よほど血小板の数が少なくなっている場合を除き、除菌治療を行います。

山内　時々、血小板が少し下がりぎみの方がいらっしゃいますけれども、もしピロリ菌が見つかった場合には除菌してみるというのも一つの手かもしれないですね。

佐藤　そうですね。ピロリ菌はITP以外にもいろいろな疾患に関係していますので、除菌して悪いことはないのではないかと思います。

山内　今、日本ではというお話でしたが、海外では違うところもあるのでしょうか。

佐藤　アメリカの学会でもITPの診療のガイドラインが出ているのですけれども、そちらではピロリ菌の除菌療法はファーストチョイスにはなっていなくて、だいぶ位置づけは後ろのほうになっています。理由としては、除菌

療法によって血小板が回復する反応率が国によってかなり違っていることがあります。欧米でもイタリアは比較的反応がいいようなのですけれども、ほかの国ではそれほど有効率が高くないということで、ガイドライン上あまり優遇されていません。

山内　ピロリ菌を退治して、どうして血小板減少症が治るのかというメカニズム、これはITPの原因自体とも絡むかもしれませんが、このあたり、どこまでわかっているのでしょうか。

佐藤　ITP自体が実はまだあまりよくわかっていない疾患で、昔からいわれているのは自己抗体によるものということです。抗原としては、血小板の表面にある糖蛋白質、GPⅡbⅢaなどが代表的なものですけれども、それに対する自己抗体ができて、自己抗体が結合した血小板が網内系で貪食されて消費されるというのが一番のメカニズムといわれています。では、それとピロリ菌がどう絡んでくるかということに関しては、はっきり確認されたものはないようです。

ただ、ピロリ菌が持っているCagAやウレアーゼなどに対する抗体が血小板の表面抗原と交叉反応して、血小板の破壊が導かれるという報告はあります。

山内　なかなか多彩な働きをするということが最近知られてきている菌ですので、まだこれからの研究が期待されるところですが、ITPを治療する場合、通常、消化管のピロリ菌退治と同じような治療内容でよろしいのでしょうか。

佐藤　治療の内容としては全く同じです。プロトンポンプ阻害薬とアモキシリンとクラリスロマイシンを７日間内服していただくという治療になっています。

山内　一度この除菌をやった場合の効果はいかほどのものなのでしょう。

佐藤　日本ではプロスペクティブスタディの報告があります。例数としては50例に満たないぐらいの報告なのですけれども、それによると、ピロリ菌を持っているITPの患者さんに関しては、約2/3ぐらいの症例がピロリ菌除菌後に血小板が増加しています。

山内　寛解したという状況ですね。

佐藤　そうですね。ピロリ菌の除菌に反応して血小板が増えた方というのは、ほとんどがそのまま維持できていることが多いような印象です。

山内　回復の基準はどのあたりで判断されていますか。

佐藤　ITPの治療効果の基準としては、数でいうと、10万以上に増えれば完全に反応があった。３万以上で部分奏効という基準があります。

山内　あと、抗体がありますね。これもなくなるのでしょうか。

佐藤　それも報告がありますけれども、抗体がすぐなくなるかというと、

どうもそういうわけではないようで、抗体量の変化と血小板数の変化が必ずしも相関しているわけではない印象があります。そこのところはまだよくわかりません。

山内　2/3がよく効くということは、逆に1/3はノンレスポンダーというか、あまり効果がないということですね。両者間でどこが違うかといったものはまだわかっていないのでしょうか。

佐藤　そこがわかれば非常に僕らもやりやすいのですけれども、それについても報告はあるのですが、実際のところは、どういう症例が効いて、どういう症例が効かないかというのを予測する因子はないということに今のところはなっています。

山内　むろん遺伝子などもみられていると思いますし、家族性などの要因も調べられていると思われますが、これといったものもないわけですね。

佐藤　ピロリ菌があってITPを発症する人もいるし、発症しない人もいる。またピロリ菌の感染で、ITP以外にもいろいろな疾患を発症するので、ピロリ菌だけではなくて、ホストの因子というのも重要なのだろうと思います。それが国によっての反応性の違いにも関係してくるのではないかと考えられています。

山内　確かに、ピロリ菌を持っておられる方の頻度から比べると、ITPはだいぶ少ないということですね。

佐藤　少ないですね。

山内　あまり除菌が有効でない方に対してはどういう治療がなされるのでしょうか。

佐藤　日本の診療ガイドでは、今まではプレドニゾロンを体重１㎏当たり0.5～１㎎を連日内服するというのが標準的な治療ですけれども、ピロリ菌の除菌が有効だという報告が出てからは、ピロリ菌をお持ちの方はファーストチョイスは除菌療法です。ピロリ菌をお持ちではない方、あるいは除菌療法に反応しない方については、プレドニゾロンを使った治療ということになります。

山内　両者を併用するというパターンもあるのでしょうか。

佐藤　ピロリ菌の除菌に関しては、血小板が増えてくるまでにちょっと時間がかかる可能性があるので、血小板の数が例えば１万未満で出血傾向が明らかにあるような場合というのは、ステロイド療法を先行させる、あるいは併用するということが多いかと思います。

山内　あと、寛解という表現でしたが、その後、長期にわたって再発する可能性はいかがなのでしょう。

佐藤　ステロイドでの治療の場合には時々再発したり、あるいは何らかの感染症が起こったときに一過性にぽんと血小板が減ることはあるのですけれども、除菌療法に反応した例に関して

は、かなりの症例でずっと血小板数が維持できているようです。

山内　ピロリ菌除菌療法が著効を呈するという血液関連の疾患で有名なものは、ほかにも何かあるのでしょうか。

佐藤　ほかには、胃の非ホジキンリンパ腫であるMALTリンパ腫に関してはピロリ菌の除菌が非常に有効であるということが言われています。これも抗がん剤による治療とか放射線治療の前にピロリ菌の除菌がファーストチョイスになっています。

山内　最後に、ITPの最近の動き、ピロリ菌治療も十分最近なのですが、1/3の方がまだ治らないということもありますので、最近のほかの治療法なり考え方もご紹介願いたいのですが。

佐藤　ITPについては、冒頭でお話ししたように、自己免疫性の疾患というふうに考えられていて、抗体を介した血小板の破壊がメインだと考えられていたのですけれども、最近の報告では血小板の産生にかかわっているサイトカインであるトロンボポエチンも重要な働きをしていると考えられてきています。それはどういうことかというと、血小板が少なくなれば、当然血小板を増やすように体は反応するので、トロンボポエチンの血中濃度は通常よりも高くなる可能性があります。実際に、再生不良性貧血とか骨髄異形成症候群の大部分ではトロンボポエチンの血中濃度は増えているのです。ところが、ITPの患者さんの場合には、血小板の数と比較してトロンボポエチンの血中濃度が低いということが最近わかりました。それが血小板減少が起こっている機序の一つと考えられています。

そこでトロンボポエチンを投与すれば当然血小板が増えるだろうということが考えられます。実際、トロンボポエチンを使ったスタディが最初に行われたのですが、いろいろ問題が起こって、今はトロンボポエチンの受容体に直接作用する化合物、トロンボポエチン受容体作動薬が治療に使われています。経口薬であるエルトロンボパグと、注射薬のロミプロスチムの２種類です。治療抵抗性のITPの患者さんには非常に有効率が高くて、僕らとしては助かっています。

山内　ありがとうございました。