

ヘリコバクターピロリによる消化器以外の疾患

東海大学医学部内科学系総合内科教授

高木 敦司

(聞き手 池田志孝)

ヘリコバクターピロリによる消化器以外の疾患（特発性血小板減少症、貧血など）が引き起こされるメカニズムについてご教示ください。

<兵庫県開業医>

池田 高木先生、まず、一番代表的な消化器以外のピロリ菌による疾患とはどのようなものがあるのでしょうか。

高木 まず代表的なものとしては特発性の血小板減少性紫斑病（ITP）が挙げられると思います。

池田 これは診断があると思うのですが、いわゆるITP、ピロリ菌によるITPというのは、ほかのITPと何か臨床的な違いがあるのでしょうか。

高木 血小板減少性の疾患の鑑別ということになると思います。欧米ではITPという言葉の意味がちょっと違って、免疫性血小板減少症と呼ばれています。日本では特発性血小板減少症といわれていて、もともとは原因不明の血小板減少の紫斑病と考えられていたのですが、そのうちの一部のものにピロリ菌が関係していると考えられ

るようになったのです。

池田 ではidiopathicというよりはimmunologicalととらえているということですね。

高木 そうですね。

池田 その免疫反応の一部はピロリ菌感染によると。

高木 おっしゃるとおりだと思います。

池田 これはどういったことから発見されたのでしょうか。

高木 ITPの診断は、まず血小板減少をきたす疾患の除外診断ですが、ヘリコバクターピロリとの関連における発見の経緯を、少しお話いたします。ヘリコバクターピロリによる胃粘膜障害というのは、胃上皮に発現した血液型ルイス抗原と細菌の交叉反応による自己免疫機序の関与があるという説が

ありますが、ピロリ菌に対するモノクローナル抗体が唾液腺や尿管と反応するという報告もあります。一方、ITPでは血小板に対する自己抗体があることから、従来より細菌感染の関与があるという仮説があったのです。ITPで血小板に対する自己抗体ということで、イタリアのグループ（ガスバリリーニら）はその点に注目して、18人のITP患者さんに対してピロリ菌の除菌療法を行いました。そうすると、18人中11人がピロリ菌陽性で、そのうち8人が除菌に成功して血小板が有意に回復しました。失敗例ではピロリ菌陰性者に回復が見られなかったことから、1998年「ランセット」にその報告をしたので注目を集めたのです。

池田 1998年ですから、だいぶ前なのですね。

高木 そうですね。それからいろいろなグループが追試験を行って、日本でも行われるようになったという経緯があります。

池田 具体的にピロリ菌に感染すると、どのような機序を経てITPになるのでしょうか。

高木 3つぐらい仮説がありまして、1つは分子相同性ということです。具体的にはピロリ菌の成分と血小板の表面抗原の両者に交叉する抗体が産生されているという説があります。ピロリ菌には空胞毒素変性を起こす毒素を持っているピロリ菌があるのですが、そ

のCagAと呼ばれている毒素関連蛋白、血小板からの溶出成分がピロリ菌のCagA蛋白を認識したとの報告があるということです。しかしながら、この仮説に関しては除菌後、有効例では1週間ぐらいで血小板が増加するのです。早期の効果が抗体の交叉反応では説明が困難とも考えられています。

2つ目の考え方としては、免疫システムの非特異的活性化が挙げられます。これは慢性炎症がピロリ菌で起こりますから、宿主の獲得免疫を刺激するという考え方です。しかしながら、どうして血小板の蛋白に特異的な反応になるのか、これも説明できないところがあります。

3つ目は、単球マクロファージへの影響です。これがかなり説得力のある仮説と考えられています。もともと網内系のマクロファージはFcγレセプターを介してオプソニン化という現象、オプソニン化というのは抗原や異物細胞を好中球やマクロファージから貪食するのを促進する物質の総称を意味しますが、血小板を捕捉して、血小板由来の糖蛋白抗原ペプチドをT細胞に提示する。それが自己活性化したCD4陽性T細胞がB細胞を刺激して、抗血小板、IgG自己抗体が産生されるといわれています。

網内系マクロファージ、血小板反応性CD4陽性T細胞、抗血小板抗体産生B細胞の病的なループで抗血小板抗

体が産生されるとされていて、ピロリ菌感染者では非感染者に比べFcyR2Bという発現が低下して貪食能が亢進すると報告されています。FcyR2Bは抑制シグナルを伝えるとされているので、マクロファージは活性型と抑制型のバランス、貪食能や抗原提示能が制御されていますが、ピロリ感染では抑制系の発現の低下を介してバランスが活性化に偏位することで病的サイクルが活性化されると推測する仮説があります。

池田 これは血球系の反応なので比較的、抗体系は除菌してもだいぶ続きますが、これなら短期間でよくなることは、ある程度説明できるのですね。

高木 そうですね。

池田 最初の報告は1998年ということですが、それからこういったITPの方をピロリ菌のあるなしで治療していると思うのですが、どのような結果になっているのでしょうか。

高木 わが国における多施設研究の集計結果を説明すると、一般的にはヘリコバクターピロリ陽性のITPは陰性のITPに比べると高齢だといわれています。除菌療法を行った228例の集計では除菌率は78%、有効率が63%といわれ、除菌に失敗しても有効だった人が33%ぐらいいたということです。反応群と反応がなかった群との比較では、病脳期間が短いグループで除菌の効果有効だったといわれています。

特筆すべきことは、効果に関してか

なり地域差があるということです。日本、イタリアでは除菌の効果有効と報告されていますが、北米ではあまり効果がないといわれていて、民族差や菌株の違いなども推定されているのが現状です。わが国ではよく効くということです。

池田 今おっしゃった菌株の違いというのはどのようなものなのでしょうか。

高木 先ほど出てきたCagA蛋白を例に挙げますと、空胞化毒素関連蛋白といわれるもので、ピロリ菌が胃の上皮に定着し、CagAを打ち込んで細胞増殖を起こしたりしているのですが、わが国の菌株はほとんどがCagA陽性なのです。要するに、有毒株ということになります。ところが、欧米では3割ぐらいということなので、その辺の違いが菌株の違いかと思えます。

特に、CagAに関しても欧米とわが国には違いがあって、東アジア型といわれるようなCagAは、特に細胞増殖を刺激しやすいといわれており、たぶん発がんなどにかかわる要素としても重要視されていると思っています。

池田 悩ましいですね。発がんも起こしやすいし、血小板の減少にもかわってくるような、ちょっと難しいパターンですね。全世界的にある程度ピロリ菌の治療によるITPの効果を見た論文が出ていると思うのですが、メタ解析等では結論的にはどうなっている

のでしょうか。

高木 そういう地域差があって、なかなか難しいところですが、あまりネガティブデータは論文になっていないということもあります。メタ解析は2報、報告されているのですが、そのどちらも日本、イタリア等で有効であるという結論になっています。

池田 欧米はわからないけれども、日本人、イタリア人で、もしITPでピロリ菌陽性であれば、除菌してみるのというのは一つの手ということですね。

高木 はい。

池田 こういったことはガイドライン等書いてあるのでしょうか。

高木 成人ITP治療の参照ガイドが2012年に出ていて、それを見ると、血小板20,000以下、あるいは20,000~30,000で出血症状ありの場合は、まずピロリ菌検査を行い、除菌を行います。ピロリ菌陰性、あるいは除菌したけれども無効の例には、副腎皮質ステロイドを選択することになります。

池田 そういったメタ解析の結果も合わせて、もうガイドラインに出ているのですね。

高木 そうですね。

池田 これはやはり血液関係の先生方は知っておくべきことですね。

高木 そうですね。血小板減少性紫斑病は比較的ポピュラーな血液疾患なので、血小板が少ない中で発見されることも多く、まずはほかの原因除外も

必要ですが、ピロリ菌の感染も確認することが重要かと思います。

池田 ほかにどのような疾患がピロリ菌感染との関係を考えているのでしょうか。

高木 もう一つの血液疾患で鉄欠乏性貧血です。これもピロリ菌が鉄欠乏性貧血にかかわっているという仮説があります。具体的には、ピロリ菌に感染すると粘膜障害が起こり、胃の粘膜萎縮を伴ってきて、アスコルビン酸の吸収が低下する。三価鉄から吸収効果のよい二価鉄に変換を助けるアスコルビン酸の濃度が低下すると吸収が悪くなって、鉄欠乏の状態になると貧血が出やすい。

細菌側の要素としては、ピロリ菌は鉄を必要とする部分があります。鉄の収奪能の高い遺伝子変異を持った菌株が存在するといわれているので、そういう株に感染していると鉄欠乏性貧血になりやすいかと思います。最近のメタ解析では、14の観察研究の中で、ピロリ菌陽性者は陰性者に比べて鉄欠乏性貧血のオッズ比は1.72といわれています。

池田 かなり高いですね。

高木 それと、鉄剤投与にピロリ菌除菌を組み合わせた群と、鉄剤投与のみの群とを比較すると、フェリチンの上昇は除菌群で有意に高かったと報告されています。ただ、多くは小児、また20歳ぐらいまでの若年の報告です。

そこが特徴です。

池田 いろいろな話を聞きますと、ピロリ菌は、菌の型も違うし、宿主の年齢によっても反応が違くと、非常に複雑な病態に絡んでいるのですね。

高木 そうですね。

池田 消化管の症状だけでなく、ほかもきちんと見ていかなければいけないのですね。どうもありがとうございました。