

特発性血小板減少性紫斑病合併肺癌に対して，ヘリコバクター ピロリ菌の除菌により，血小板減少の改善した 1 例

畠山茂毅¹・佐尾山信夫¹・三好孝典²・
露口 勝²・渡辺滋夫³

要旨 **背景**．特発性血小板減少症 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) の原因に，ヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori*，以下 HP 菌) の感染があることが注目されている．我々は肺癌の化学療法中の制御しがたい血小板減少症に対して，HP 菌の除菌により改善した症例を経験したので報告する．**症例**．56 歳女性．平成 13 年 7 月，健診で血小板減少を指摘され，近医を受診した．胸部 X 線写真で胸水貯留を認め当科紹介となった．進行肺癌であり，フィブリン分解産物 (fibrin degradation product: FDP) の上昇から，汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) による血小板減少症と診断された．通常の治療では，DIC 状態は改善せず，化学療法を併用すると改善がみられたが，月 1 回程度の血小板輸血は行われていた．その後も化学療法を続けていたが，14 年 5 月頃からは，血小板数は常に 2 万/ μ l 以下となり，頻回の血小板輸血が必要となった．FDP の再上昇はなく，platelet associated immunoglobulin G (PAIgG) も高値で ITP 合併肺癌と診断された．6 月末，尿素呼気試験にて HP 菌の感染が判明し，除菌により血小板減少は改善した．**結論**．肺癌治療中の血小板減少の原因として，癌性の DIC や化学療法による骨髄抑制以外に，HP 菌感染も考慮する必要がある．(肺癌．2004;44:173-177)

索引用語 血小板減少症，肺癌，ITP，ヘリコバクターピロリ

A Case of Lung Cancer With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Caused by *Helicobacter Pylori* Improvement of Thrombocytopenia After Treatment for *Helicobacter pylori*

Shigeki Hatakeyama¹; Nobuo Saoyama¹; Takanori Miyoshi²;
Masaru Tsuyuguchi²; Shigeo Watanabe³

ABSTRACT **Background.** Recent studies have suggested a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). We report a patient who experienced improvement of uncontrollable thrombocytopenia after *Helicobacter pylori* eradication whilst receiving chemotherapy for lung cancer. **Case.** A 56-year-old woman was admitted to our hospital because her chest X-ray film showed a mass and pleural effusion and lung cancer was diagnosed. The thrombocytopenia was considered due to disseminated intravascular coagulation (DIC) since elevated fibrin degradation products (FDP) was observed. The thrombocytopenia was not controlled by

¹独立行政法人国立病院機構善通寺病院外科；徳島市民病院 ²外科，³内科．

別刷請求先：畠山茂毅 独立行政法人国立病院機構善通寺病院外科，〒765-8507 善通寺市仙遊町二丁目 1 番 1 号 (e-mail: htk54@zentuuji.hosp.go.jp)．

¹Department of Surgery, National Hospital Organization Zentsuji National Hospital, Japan; Department of ²Surgery, ³Internal Medi-

cine, Tokushima Municipal Hospital, Japan.

Reprints: Shigeki Hatakeyama, Department of Surgery, National Hospital Organization Zentsuji National Hospital, 2-1-1 Senyu-cho, Zentsuji, Kagawa 765-8507, Japan (e-mail: htk54@zentuuji.hosp.go.jp)

Received January 28, 2004; accepted April 19, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

standard therapy for DIC, but following a combination of chemotherapy and monthly platelet transfusions her condition improved. Because she was treated with chemotherapy, platelet transfusions were required. Re-evaluation of thrombocytopenia showed normal FDP levels, and ITP was diagnosed because of elevated levels of PAIgG. Urea breath test showed *Helicobacter pylori* infection at the end of June. Eradication therapy for *Helicobacter pylori* led to a recovery in platelet count. **Conclusion.** *Helicobacter pylori* is hypothesized to be causally related with ITP associated lung cancer in addition to cancer associated DIC and myelosuppression due to chemotherapy. (*JJLC*. 2004;44:173-177)

KEY WORDS Thrombocytopenia, Lung cancer, Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), *Helicobacter pylori*

はじめに

進行肺癌に血小板減少症を合併した場合、汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) の併発がまず考えられる。一方、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) が肺癌に合併した症例も報告されている。我々は血小板減少を主訴とする進行肺癌の、血小板減少の原因がヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori*, 以下 HP 菌) の感染であった、と考えられた症例を経験したので報告する。

症例

症例: 56 歳, 女性。

主訴: 血小板減少。右胸痛。

既往歴: 12 歳時, 虫垂炎にて虫垂切除術。26 歳時, 産後にネフローゼ症候群を発症し, 1 ヶ月治療した。

現病歴: 平成 13 年 7 月, 健診で血小板の減少を指摘され, 近医受診。咳嗽と右胸部の鈍痛があったため, 胸部 X 線写真を撮ったところ, 胸水の貯留を認め, 8 月 8 日, 当科紹介となった。喫煙歴はない。

初診時現症: 身長 153 cm, 体重 53 kg, 血圧 140/90 mmHg, 脈拍 72/分整, 体温 36.8 度, 貧血黄疸なく, 表在性リンパ節触知せず。胸部聴診上, 右肺で呼吸音の減弱。その他, 心, 腹部, 四肢に異常所見なし。

初診時検査所見: 白血球数 7800 / μ l, 赤血球数 422×10^4 / μ l, ヘモグロビン値 13.3 g/dl, 血小板数 4.7×10^4 / μ l, 生化学検査では異常所見なし。CEA 43.4 ng/ml, CA19-9 241 U/ml, その他, SLX, シフラ 21-1, ProGRP は正常値であった。

初診時胸部 X 線: 右胸水貯留し, 右肺野の異常影は不明であった。心陰影も拡大していた (Figure 1)。

臨床経過 1: 入院後も血小板の低下は進行し, 1.2 万/ μ l となった。プロトロンビン時間 (PT) 14.7 秒, コントロール比 (INR) 1.70, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 44.2 秒, フィブリン分解産物 (fibrin degradation product: FDP) 34.7 μ g/ml, D ダイマー 15.7 μ g/ml と, DIC の診断基準² により DIC による血小板減少症と



Figure 1. Chest X-ray at first visit. Abnormal contrast in the right lung field was ambiguous because of accumulation of pleural effusion in the right lung.

診断された。ヘパリン, AT III 製剤の投与を行うと, 血小板は一時 25 万/ μ l まで上昇した。胸水排除により右 S⁶ に腫瘤を認め, 気管支鏡下肺生検にて腺癌の診断を得た (Figure 2)。胸水の細胞診では癌細胞が検出されなかったため, 手術を行った。

手術所見: 右第 5 肋間開胸すると, 中下葉内側に粟粒大の播種病巣を多数認めた。前方の心膜は硬く板状で, 小指頭大の結節があり, 切開すると血性心嚢液の噴出をみた。細胞診は Class V adenocarcinoma であった。摘出不能と判断し, 心嚢を 4 × 3 cm 大に開窓して手術を終えた。T4, Stage IIIB 症例に対する, 非完全切除となった。

臨床経過 2: ヘパリンや AT III 製剤など DIC のみの治療を行っても, FDP などは正常化せず, 血小板減少も進行するため, 10 月より癌化学療法 (ゲムシタピン 1000 mg/body + ビノレルピン 30 mg/body) を biweekly に行った。すると CEA は 30 ng/ml 台に安定し, FDP は正常化した (Figure 3)。画像上も, 胸水の再貯留や腫瘤影の増大はなかった。しかし, 血小板減少症は続き, 月 1 回程度, 血小板輸血を要した。14 年 5 月頃になると, 血

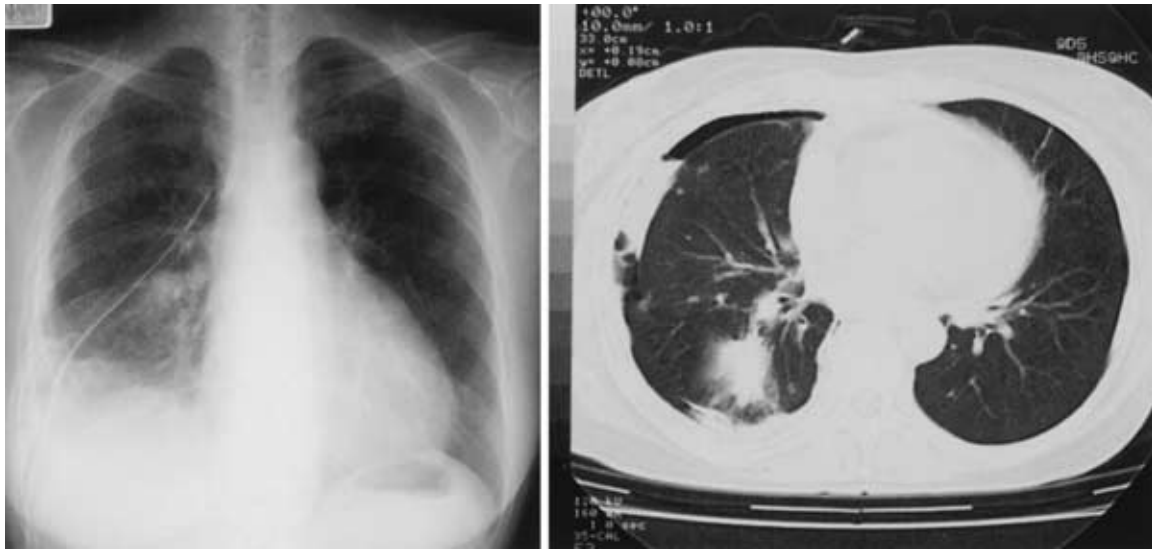


Figure 2. Chest X-ray and CT after removal of pleural effusion. Tumor was observed in right S⁶.

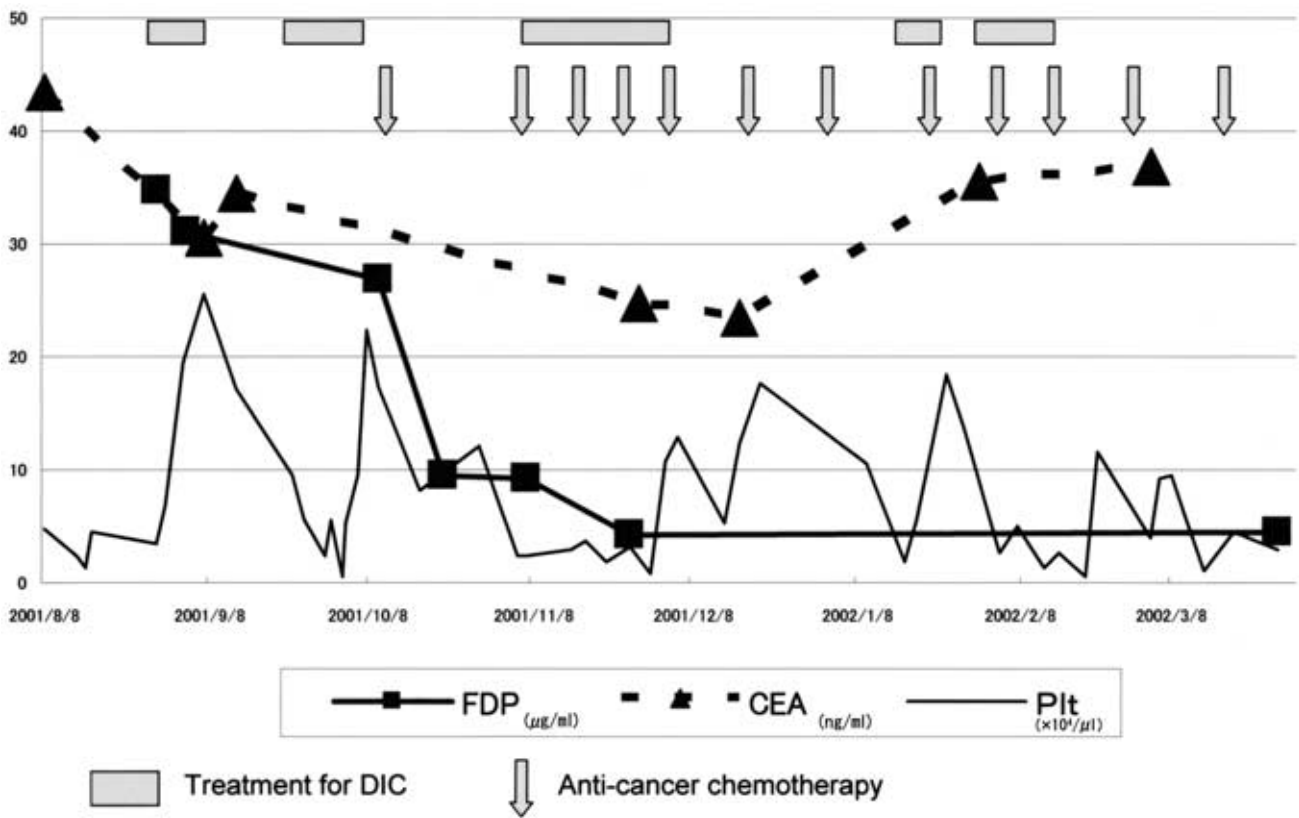


Figure 3. Transition of FDP, CEA and platelets after treatment of DIC and anti-cancer chemotherapy. Elevation of CEA was contained and FDP was normalized due to combination therapy for DIC and lung cancer, however, thrombocytopenia continued.

血小板は常に2万/μl以下となり、血小板輸血にても改善傾向がみられなくなった。なお、血小板輸血による抗血小板同種抗体は陰性であった。FDPなどの再上昇はな

く、DICは否定的であったので、癌化学療法による骨髓機能低下に伴う、血小板産生低下が考えられた。5月22日骨髓生検を行ったところ、巨核細胞数50/mm³と正常

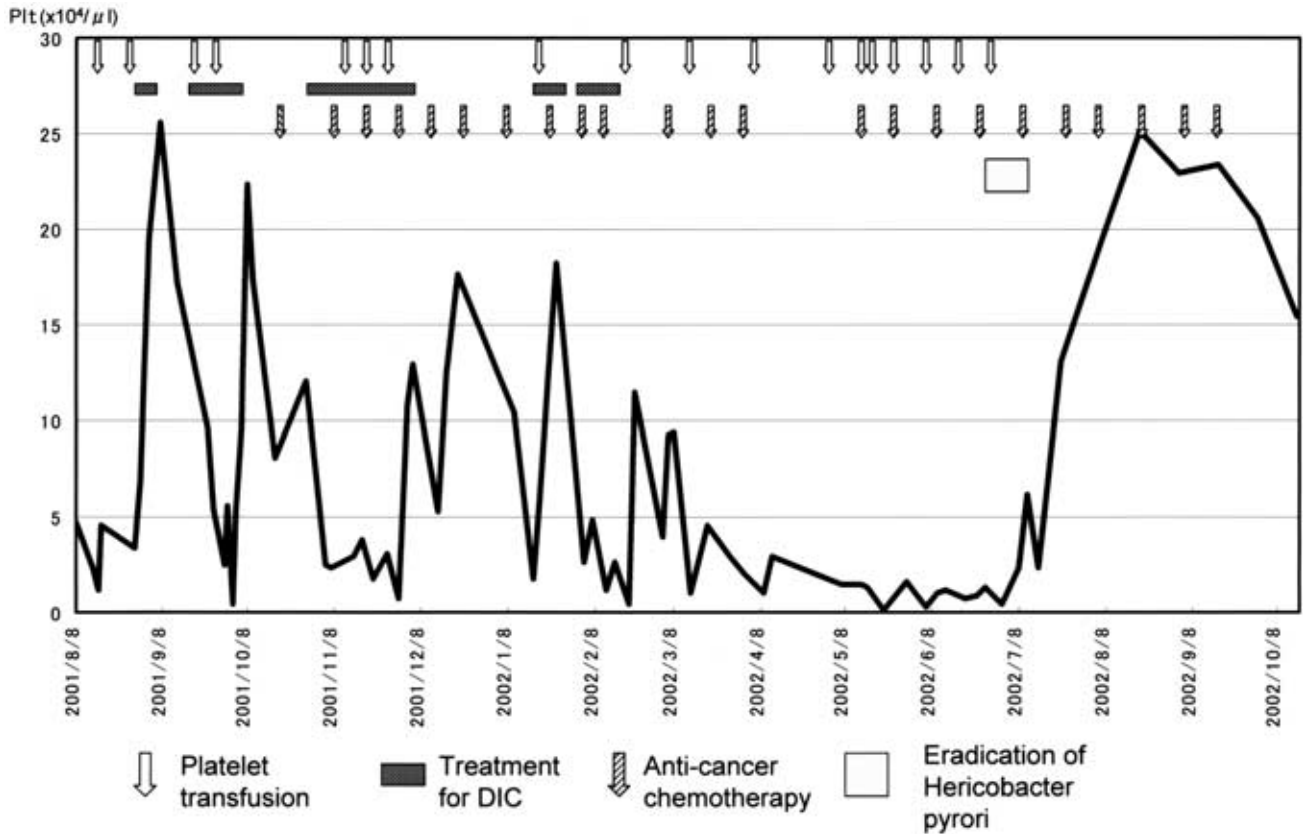


Figure 4. Transition of platelets. Thrombocytopenia continued despite anti-cancer chemotherapy, and so platelet transfusion were frequently required. Platelets were elevated without platelet transfusion following eradication of *Helicobacter pylori*.

範囲であり、骨髄機能低下による血小板の産生障害ではなく、破壊による血小板減少と考えられた。この時点でITPの可能性を考え、platelet associated immunoglobulin G (PAIgG)を測定したところ、 $350.2 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ (9.0~25.0)と高値であり、診断基準³にのっとり、ITPと診断された。プレドニゾン内服も行ったが効果はなく、血小板が $2 \text{ 千}/\mu\text{l}$ 台に低下し、血小板輸血でしのぐ状態となった。6月27日、尿素呼気試験を行うと、22.4パーミル (<2.5)とHP菌感染が確認された。そこで、7月3日よりアモキシシリン 1500 mg/日、クラリスロマイシン 400 mg/日、ランソプラゾール 60 mg/日の3剤併用の除菌治療を1週間行うと、7月18日には0.8パーミルと除菌が確認された。血小板は23日には $13.1 \text{ 万}/\mu\text{l}$ に上昇した (Figure 4) PAIgGは $42.5 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ と低下した。

考 察

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は明らかな原因や基礎疾患がなく、血小板が減少し、その結果として紫斑をはじめ種々の出血症状をきたす後天性疾患であり、自己免疫的機序が原因とされている。自験例は健診で血小板

減少症を指摘され、精査中に進行肺癌が発見された。DICの診断基準²の検査成績の項目のみでも、 $\text{FDP} > 20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、血小板数 $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、PT比 > 1.67 と7点になり、肺癌によってひきおこされたDICと診断した。実際、DICの治療と抗癌剤の併用により、FDPは低下し、血小板数も一時改善傾向がみられた。しかし、FDPの再上昇がないにもかかわらず、血小板数の低下は進行し、頻回の血小板輸血を要するようになった。末梢血、骨髄所見ともにITPの診断基準³に合致するため、結局ITP合併肺癌であったと考えられた。自験例はステロイド治療に反応せず、高度の血小板減少に、適宜血小板輸血を行いつつ、抗癌剤治療を続けたが、次第に血小板減少をコントロールすることができなくなった。

1998年、GasbarriniらはHP菌感染のあるITP患者に除菌療法を行い、血小板増加を認めたと報告した⁴。その後、2001年にEmiliaら⁵の、本邦でも幸田ら⁶の報告があり、以後症例報告が散見されるようになった。一方Jarqueらは、HP菌除菌に成功したITP患者23例中3例のみに血小板のわずかな増加を認めたと報告し、ITPとHP菌の関連性を否定している⁷。Michelらは北アメリカの

ITP 患者で prospective な検討を行ったが、やはり ITP と HP 菌感染の関連を否定している。⁸ 最近では報告の増加に伴い、文献のレビューも行われるようになり、Franchini らは 1998 年から 2003 年の文献をレビューし、365 例の ITP 患者で 226 例の HP 菌感染 (61.9%) を集計している。そして、除菌症例 145 例中 80 例 (55.2%) に血小板数の改善を認めたと報告している。⁹ さらに本邦では多施設による共同研究が行われ、383 例の ITP 症例が登録された。HP 菌陽性 260 例中 139 例が除菌され、89 例 (64%) に血小板増加効果を認めたと報告している。¹⁰

HP 菌は消化管以外に自己免疫性甲状腺炎や、関節リウマチなどとの関連の報告があり、自己免疫疾患との関連が示唆されている。¹¹ HP 菌による血小板減少の機序について、Gasbarrini らは HP 菌感染により起こされた、免疫担当細胞の賦活化による自己免疫反応や、HP 菌と血小板との共通抗原に対する交差反応の可能性を考察している。⁴ また、日野らは HP 菌が胃粘膜に炎症性細胞浸潤を惹起し、種々のサイトカインが活性化されるが、ITP 患者では抗血小板自己抗体が産生され、網内系での破壊が亢進すると述べている。¹² 幸田らは HP 菌は糸球体毛細血管や唾液腺上皮などヒト抗原と類似・共通抗原を有することが示されており、菌体抗原に対する抗体が血小板と交差反応する可能性を推測している。¹³ Takahashi らは ITP 患者の血小板溶出液に HP 菌 cytotoxin-associated gene A (CagA) 蛋白を認め、両者の交差反応性があると報告している。¹⁴ これは ITP の病因の一部を示しているが、ITP と HP 菌との関連についての全体像は未だ解明されているとはいえない。

自験例は HP 菌の除菌により、血小板減少が改善され、以後、血小板輸血を行うことなく、現在も抗癌剤治療で、外来通院中である。

本論文の要旨は第 44 回日本肺癌学会総会 (2003 年、東京都) で発表した。

REFERENCES

1. 加瀬昌弘, 山形達史, 渡辺古志郎, 他. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 合併肺癌の 1 切除例. 肺癌. 2001;41:157-160.
2. 青木延雄, 長谷川淳. DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班昭和 62 年度報告書. 1988:37-41.
3. 石橋敏幸. 特発性血小板減少性紫斑病の診断基準・重症度. 内科. 2000;85:1693-1696.
4. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet*. 1998;352:878.
5. Emilia G, Longo G, Luppi M, et al. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97:812-814.
6. 幸田久平, 小池和彦, 久我 貴, 他. Helicobacter pylori 除菌後に特発性血小板減少性紫斑病の寛解を認めた 1 例. *Helicobacter Research*. 2001;5:71-73.
7. Jarque I, Andreu R, Llopi 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.
8. Michel M, Cooper N, Jean C, et al. Does Helicobacter pylori initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*. 2004;103:890-896.
9. Franchini M, Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2003;88:1087-1091.
10. 藤村欣吾, 桑名正隆, 倉田義之. ヘリコバクターピロリ菌感染と特発性 (免疫性) 血小板減少性紫斑病 (ITP) の関連に関する調査 (中間報告). 血液凝固異常症に関する調査研究 平成 14 年度 総括・分担研究報告書. 2003:49-55.
11. Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Role of Helicobacter pylori infection in extragastrroduodenal disorders. *J Physiol Pharmacol*. 1999;50:683-694.
12. 日野雅之, 山根孝久, 太田健介, 他. ITP と Helicobacter pylori. 血液・腫瘍科. 2002;45:536-541.
13. 幸田久平, 新津洋司郎. Helicobacter pylori 感染症と ITP の関連. 日本臨床. 2003;61:644-649.
14. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, et al. Molecular mimicry by Helicobacter pylori CagA protein may be involved in the pathogenesis of H. pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*. 2004;124:91-96.