◆ 総 説 ◆

ITP 治療の最前線

免疫性血小板減少性紫斑病 (ITP) における ヘリコバクターピロリ菌感染の係わり合い

藤村 欣 吾

Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic
purpura

Kingo FUJIMURA

Key words: ITP, *Helicobacter pylori* infection, eradication therapy,
antigen mimicry, epitope progression

藤村欣吾

昭和47年3月 広島大学大学院医学研究科終了
昭和52年10月 広島大学医学部付属病院
原爆放射能医学研究所内科 講師
昭和56年11月 米国カルフォルニア大学サンフランシスコ校
心臓血管研究所血栓止血部門留学
昭和60年12月 広島大学原爆放射能医学研究所
臨床第一(内科)研究部門 助教授
平成8年6月 広島大学医学部総合薬学科 教授
平成14年4月 広島大学 大学院医歯薬学総合研究科
病態薬物治療学講座 血液・腫瘍科 教授

はじめに

ITP 治療は 1980 年代に基本的な方法が確立されて以来現在に至るまで大きな進展が認められていなかった。ここ数年間においては難治性 ITP の治療として、抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキサン) や移植医療の進歩に伴う自己、同種末梢血幹細胞移植などが注目され始めた。このような中であって 1998 年 Gasbarrini らによって初めてヘリコバクターピロリ菌陽性の特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 8 症例が除菌療法後に血小板数が増加したと報告された¹⁾。以来ヘリコバクターピロリ菌 (以下 HP 菌) 除菌療法が一部の HP 陽性 ITP 症例の治療に関してブレイクスルー的存在となっている。

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、本邦で行われた多施設共同研究の結果を示し、ピロリ菌陽性 ITP の特徴、除菌により血小板が増加する機序、血小板増加効果の永続性、除菌療法の位置付け等について考えてみる。

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炎、胃潰瘍の主たる原因として考えられ、さらに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) のがん原因因子として認定され、消化器領域で注目されている²⁾。

一方感染症と全身性疾患の関連に関する疫学的検討により慢性甲状腺炎やシェグレン症候群、慢性関節リュウマチなど自己免疫疾患との関連を始めとして血液疾患では経口鉄剤治療抵抗性の鉄欠乏性貧血の原因として HP 菌が考えられ、除菌により鉄剤治療が効果を示す例が報告されている。また単クローン性ガンマーグロブリン血症においても除菌により MGUS の一部に単クローン性ガンマーグロブリン血症が改善する例が報告されたが効果がない報告もあり

表1 ITP 症例に対する除菌効果と血小板増加反応との関連

H.pylori 陰性 ITP	: 135 例
H.pylori 陽性 ITP	: 300 例 (69%)
除菌症例	: 228 例
除菌成功	: 161 例 (78%)
血小板増加反応あり	: 101 例 (63%)
血小板増加反応なし	: 60 例
除菌不成功	: 46 例
血小板増加反応あり	: 15 例 (33%)
血小板増加反応なし	: 31 例
除菌効果未確認	: 21 例
未除菌症例	: 72 例

今後の展開が注目される³⁾⁻⁶⁾。一方冠動脈の動脈硬化プラークに HP 菌特異的 DNA シークエンスを証明し、動脈硬化症や冠動脈疾患との関連も示唆されている。このように本来胃腸所での感染症が種々の全身性疾患と関連する報告がなされているがどのような機序で引起されるのか不明である⁶⁾。これらの中で ITP と HP 感染についての臨床的論文が最も多く報告されている¹⁾⁻⁷⁾⁻¹⁶⁾。

ITP におけるヘリコバクター ピロリ菌感染頻度について

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要と指摘されている。感染時期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生じ以後慢性に経過する。しかし中には小児期の別の目的による抗生物質治療により HP 菌の排除が生じる例もある。いずれにしても幼児期の衛生状態、社会経済的状況が HP 感染率を規定するらしい²⁾。

発展途上国では感染率が中高年の 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していると考えら

れている。

ITP においては、イタリア、日本からの報告では HP 感染率は、一般人口の感染率と同様に 70 ~ 90% と高く、特に ITP に感染率が高いとする報告はない。また HP 菌陽性 ITP 症例の年齢は HP 菌陰性 ITP に比し高く、前述の加齢に伴い感染率が上昇する傾向を反映している⁷⁾⁻⁹⁾⁻¹¹⁾。従って感染率は対象とする年齢によって異なることを念頭におく必要がある。

本邦における共同研究においても慢性 ITP 435 例のうち 300 例 (69%) に HP 陽性が認められた (表 1)。各年齢別 HP 陽性 ITP の頻度は 40 歳代では 50% 位であるが以後加齢と共に上昇し 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。20 歳代は 40% 以下で、若年者は先進国の頻度に近く、中年以降では開発途上国の頻度に近似する¹⁶⁾ (図 1)。各年齢別 HP 陽性率には性差は認められない。年齢別陽性頻度の分布は一般人口の頻度と非常に類似しており、ITP に HP 感染が多い傾向はないものと考えられる¹⁷⁾。

小児 ITP においても HP 菌を検索した報告があり、それによると北欧 (フィンランド) の小児慢性 ITP (平均 3.8 歳で診断され平均 3.9 年間観察された症例) 17 症例について HP 菌陽性例は 1 例もなかった¹⁸⁾。しかし台湾においては 22 例の小児慢性 ITP について検索したところ 9 例 (40%) に陽性で除菌による血小板増加も

図 1 ITP症例における年齢別ピロリ菌陽性頻度

表 2 ITPとヘリコバクターピロリ菌感染

報告者	報告年	症例数	ピロリ菌感染率	除菌症例数	血小板増加反応例(%)	平均経過観察期間(月)
Gasbarrini ら (伊)	1998	18	11 (61%)	8例	8例 (100%)	4
Emilia ら (伊)	2001	30	13 (43%)	12例	6例 (50%)	8.3
Jarque ら (スペイン)	2001	56	40 (71%)	23例	3例 (13%)	24
Veneri ら (伊)	2002	35	25 (71%)	15例	11例 (73%)	11.7
Kohda ら (日)	2002	48	27 (56%)	19例	12例 (63%)	14.8
Hino ら (日)	2003	30	21 (70%)	18例	10例 (56%)	15
Hashino ら (日)	2003	22	14 (64%)	13例	5例 (39%)	15
Ando ら (日)	2003	61	50 (82%)	27例	16例 (59%)	11
Michel ら (米)	2004	76	16 (21%)	14例	0	11.5
Veneri ら (伊)	2004	21	19 (91%)	19例	14例 (74%)	18.1
Takahashi ら (日)	2004	20	15 (75%)	13例	7例 (53.8%)	4
Fujimura ら (日)	2004	435	300 (69%)	155例	88例 (57%)	12<
計		852	551 (65%)	336例	180例 (54%)	12.5<

5 例に認められたと報告している¹⁹⁾。このことは HP 感染率は小児においても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ことが示された。

ヘリコバクターピロリ菌感染 ITP の臨床的特徴 (HP 関連 ITP)

ヘリコバクターピロリ菌陽性 ITP を便宜上 HP 関連 ITP とここでは仮称する。

HP 関連 ITP では HP 菌陰性 ITP 群に比し有意に年齢が高い以外に、性差、ITP 罹病期間、臨床症状、初診時血小板数において差は認められない。しかし骨髓巨核球数が増加している症例が陽性群に有意に多く、血小板産生が亢進もしくは十分保たれた典型的 ITP 症例であるこ

とが示唆され病態においても一般の ITP と臨床的には差を見出すことが出来ない¹⁶⁾。

ヘリコバクターピロリ菌感染 ITP の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た。その一覧を表 2 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る。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か、スペインの報告の 13% (いずれも PR) にとどまっている^{12)~14)}。これらの国における ITP の HP 感染率は米国を除いて一般の感染率と差はない。一方イタリア、日本の

表3 除菌後12ヶ月経た時点での血小板増加効果
—除菌前血小板数との関係—

除菌前血小板数(万)	CR	PR	NR	計 (%)
除菌成功群 (122例)				
1万以下	0	2(67)	1(33)	3
1～3万	8(20)	23(58)	9(23)	40
3～5万	8(21)	16(42)	14(37)	38
5～10万	12(29)	10(24)	19(46)	41
計	28(23)	51(42)	43(35)	122
除菌不成功群 (33例)				
1万以下	0	0	2(100)	2
1～3万	1(11)	1(11)	7(78)	9
3～5万	1(7)	3(21)	10(71)	14
5～10万	3(38)	0	5(63)	8
計	5(15)	4(12)	24(73)	33

報告では血小板増加効果判定基準や判定時期、経過観察期間、など報告によりまちまちであり比較することはできないが総じて50%以上に増加反応が認められている^{7-11) 15) 16)}。

このように除菌による血小板増加効果について2極化した報告になっているのが現状である。これについてはいくつかの推測がなされており1) 対象者の免疫学的背景に差がある、2) 感染したピロリ菌株によって抗原性が発現している程度が異なる(Cag, Vag, がコードする蛋白抗原, Lewis (Le) 抗原など)等に集約される。

本邦におけるレトロスペクティブ共同研究の結果は以下のものである¹⁶⁾。

1) 除菌による血小板増加効果(表1. 3)

HP陽性ITP300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。

12カ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15万以上を維持し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となっている(42%)。残りの除菌成功例43例は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殆ど軽微な変動に留まっている(表3)。

一方除菌不成功の33例中9例は12ヶ月後も血小板数が増加し(27%)、9例中5例はCR(15%)、4例はPRである(12%)。この除菌不成功群の一部における血小板増加の理由は、除菌効果判定方法、時期の問題や、病態の問題、除菌療法が非特異的效果を示したのか等不明で今後詳細な検討や症例の積み重ねが必要である(表3)。

しかし共同研究を含め多くの報告では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HP関連ITPと呼称する根拠となっている($p < 0.005$)。

2) 除菌による血小板増加反応の背景

性差、平均年齢、除菌前の血小板数、などは血小板増加効果に影響を与えなかった。

しかしITPとしての罹病期間は短い群が(6.52 ± 4.67 年)長い群(9.85 ± 7.77 年)に比し有意に除菌成功・血小板増加例が多い($P < 0.005$)事が伺えた。

また除菌前血小板数が1万未満の症例では除菌後の血小板数が12カ月经過しても5万以下に留まる例が本邦の症例では多いが、これに関する外国での記載はない。

除菌前のITP治療について、無治療群、ステロイド治療群、摘脾群いずれにおいても除菌による血小板増加反応の頻度に統計学的に差はなく、ステロイド療法や摘脾に対して不応

図2 除菌が成功した症例の12ヶ月間の血小板増加経過 (79症例)

性の症例に対しても有効性が認められ長所である^{9) 11) 16)}。

また血小板増加反応は除菌後1ヶ月頃より認められ、再発例が少なく1年以上血小板増加が持続している(図2)。

一方SLE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特有のものであるかもしれない⁹⁾。

またHP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ていない¹⁴⁾。以上の臨床研究は除菌療法が非特異的に血小板増加を来したのではなくHP菌が発症にかかわっているITP症例が存在し除菌療法が血小板増加に有用であることを強く印象付けるものである。

ヘリコバクターピロリ菌感染による 血小板減少機序

HP菌感染が血小板減少の原因とも考えられるようになってきたが、その機序は不明である。少なくとも直接傷害系が関与する胃局所と異なり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る。

HP菌体表層のO抗原側鎖はLewis抗原と

共通の構造を示すことや、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誘導)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高い抗原性を有しており、これら抗原に対する免疫反応が検討されている²⁾。

しかしHP菌陽性症例においてHP菌に対して特異的な全身性の免疫反応を示すような免疫学的変化は認められず、また非臓器特異的自己抗体(抗核抗体)や抗平滑筋抗体、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^{20) 21)}。

このような現状にあって血小板減少に関して以下のような機序が考えられている。

1) Lewis抗体の関与

HP感染症例においては高い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)との考えもあり、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起こす説もある^{22) 23)}。

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²⁴⁾。

2) 分子相同性, エピトープ・プログレシオン

従来より微生物の産生物質, たとえばリポポリサッカロイドや 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 の反応を引き起こすと言われている²⁵⁾。或いは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。事実連鎖球菌と心筋抗原との間の交差反応はリュウマチ熱における心筋障害を説明できる。このほかにも多発性硬化症におけるミエリンベースック蛋白 (MBP) とパピローマウイルス L2 との相同性など多くの自己免疫疾患において感染源と自己抗原との間の分子相同性が報告されている²⁵⁾。HP 感染症に関しても, 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ブロッティング法で明らかにされた¹⁵⁾。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り, 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 CagA と相同性があり反応したものと理解される。また除菌により血小板が増加した症例においては Th1/Th2 の比が除菌後上昇する報告から, HP 菌感染は全身的な免疫反応の不均衡をひき起す裏付けともなる²⁶⁾。

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¹³⁾。これには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施設で検討すべきである。

自己抗原と相同性を有する外来抗原により,

外来抗原特異的なヘルパー T 細胞の存在下, 交差反応性 B 細胞が増殖する。さらには年限を経ると自己抗原上の異なるエピトープに対して反応する B 細胞クローンが刺激され新たな自己抗体産生が誘導されるのではないかと推測される (エピトープ・プログレシオン)。

このことは臨床研究で除菌後血小板数が増加する症例の罹病期間が無効例に比し有意に短いことの説明に有利である。すなわち HP 菌のエピトープと交差反応を示す部位とは異なった血小板抗原そのものに対する抗体が年限を経ると産生され, 除菌効果が部分的かあるいは認められなくなり, ITP そのものに対する免疫抑制療法などが必要になるのではないかとと思われる。

2) vWF, 抗 HP 菌抗体による血小板活性化反応による²⁷⁾ (図3)

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。血小板活性化が局所の炎症反応, 潰瘍形成に, また全身的には心血管障害に関係し, さらに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は

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 菌陰性 ITP では HLA-DRB1*11,14, と HLA-DQB1*03 が HP 菌陽性 ITP に比し有意に低く, HLA-DRB1*03 が有意に高い結果が得られている。HLA-DRB1*11 と HLA-DQB1*03 が低頻度であることは健常人と

図3 ヘリコバクターピロリ菌による血小板活性化機序
(Byrne M.Fら 2003²⁷⁾)

の間でも有意差があり通常の ITP の典型であるといえる。しかし HP 菌陽性 ITP においてはこれらはむしろ健常人に近く、HP 菌陰性 ITP に比し HLA-DRB1*03 が低く、HLA-DRB1*14 が高いことが特徴のように伺える。すなわちこのような 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^{28) 29)}。しかし HLA 系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。例えば日本人においては通常の ITP では HLA-DRB1*04 が健常人に比し高いと報告され人種の差は明らかである。しかし何らかの固体差が認められる可能性が示唆され今後各々の人種間で検討し結論を出すべきである。

菌株や感染時期にも問題はあがあるが特定の地域に HP 関連 ITP の全人口に占める割合が多い報告はない。

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¹⁶⁾。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。その他蕁麻疹など

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^{30) 31) 32)}。しかし 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 の一つと考えられる。治療法がまったく異なり 60% 以上に良好な治療成績が得られることは医療経済を含め画期的なことである。

ただ HP 関連 ITP が HP 菌陰性 ITP とはまったく別の疾患として独立させることには問題があると考えている。HP 除菌により CR となった ITP においては HP 菌そのものが ITP 発症の原因になったと考えることも可能であるが、除菌後の血小板増加反応が PR NR に留まる症例に関しては HP 菌感染が引き金となり、エピソード・プロGRESSIONにより分子相同からかけ離れたエピソードを認識する自己抗体がさ

図4 HP関連ITPの位置付け (仮説)

らに出現する症例の存在も推測され、一方ではHP菌陽性であっても全く別の機序でITPが発症する症例も考えられる。

いずれにしてもHP菌陽性ITP症例においてはまずHP菌の関与を除くことが必要で、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(図4)。

以上を踏まえたITP治療ガイドラインの概略として

1. ヘリコバクターピロリ菌感染が関係しているITPか否かをまず検査
陽性であればインフォームドコンセントの基に第一選択の治療として除菌療法を行う。
2. 除菌療法に反応しない症例に関しては現在の標準的治療を行う
を大枠とした治療プロトコルが考えられる。

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が、更なる症例の集積と、長期の経過観察、海外の状況に目を向けながら結論を出すべきである³³⁾。

1. HP陽性ITPはITPの69%に認められ、HP陽性率に性差はない。
2. ピロリ菌陽性率は加齢と共に高くなり、HP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%)。
4. 除菌前のITP治療が除菌後の血小板増加に影響せず、薬物療法、摘脾に反応しない症例においても血小板増加反応を示す例がある。
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少ない。
血小板増加反応は除菌後約1ヶ月で認められる。
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. HP陽性ITPに対しては許せばまず除菌療法を試みる。

文 献

- 1) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola p, and Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* **352**: 878-878. 1998.
- 2) Suerbaum S, and Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N. Engl. J. Med.* **347**: 1175-1186. 2002.
- 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* **116**: 503-504, 1999.
- 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.* **26**:

- 259-263, 1998.
- 5) Figura N, Giordano N, Burrioni D, Macchia G, Vindigni G, Gennari C, and Bayeli P.F. Sjorgren,s syndrome and *Helicobacter pylori* infection. European J. Gastroenterological Hepatology **6** : 321-322, 1998.
 - 6) Gasbarrini A., Carloni E., Gasbarrini G., Menard A. Helocobacter pylori and extragastric diseases-Other Helicobacters. Helicobacter **8** : 68-76, 2003.
 - 7) Emillia G, Longo G, Luppi M, Gandini G, Morselli M, Ferrara L, Amarri S, Cagossi K, and Torelli G. Helicobacter pylori eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood **97** : 812-814, 2001.
 - 8) Emilia G, Luppi M, Morselli M, Potenza L, Apollo N.D. and Torelli G. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. Brit. J. Haematol. **118** : 1198-1199, 2002.
 - 9) Kohda K, Kuga T, Kogawa K, Kanisawa Y, Koike K, Kuroiwa G, Miyazawa K, Sato Y, Matsunaga T, and Niitsu Y. Effect of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in Japanese patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura and secondary autoimmune thrombocytopenic purpura. Brit. J. Haematol. **118** : 584-588, 2002.
 - 10) Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N, Kato N, Tanaka J, Imamura M, and Asaka M. Platelet recovery in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter Pylori*. Int. J. Hematol. **77** : 188-191, 2003.
 - 11) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, Ito Y, Kuriyama Y, Goto A, Miyazawa K, Kimura Y, Kawai T, and Ohyashiki K. Can eradication therapy for Helicobacter pylori really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. Int. J. Hematol. **77** : 239-244, 2003.
 - 12) Jarque I, Andreu R, Llopis I, Rubia J.D, Gomis F, Senent L, Jimenez C, Martin G, Martinez J.A, Sanz G.F, Ponce J, and Sanz M.A. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Brit. J. Haematol. **115** : 1002-1003, 2001.
 - 13) Michel M, Khellaf M, Desforges L, Lee K, Schaeffer A, Godeau B, and Bierling P. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. Arch. Intern. Med. **162** : 1033-1035, 2002.
 - 14) Michel M, Cooper N, Christelle J, Frissora C, and Bussel J.B. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? Blood **103** : 890-896., 2004.
 - 15) Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K., Inoue Y., Sato Y., Fujii Y., Okubo M., Zaitsu Y., Ariyoshi K., Nakamura Y., Nawata R., Oka Y., Shirai M. and Tanizawa Y. Molecular mimicry by Helicobacter pylori Cag A protein may be involved in the pathogenesis of pylori-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Brit. J. Haematol. **124** : 91-96, 2004.
 - 16) Fujimura K, Kuwanan M, Kurata Y, Imamura M, Harada H, Sakamaki H, Teramura M, Koda K, Nomura S, Sugihara S, Shimomura T, Fujimoto T-T, Oyashiki K and Ikeda Y. : Is the eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori* positive idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP)?-Analysis of 207 eradicated chronic ITP cases in Japan- Int.J.Hematol. in press 2005
 - 17) Asaka M., Kimura T., Kudo M., Takeda H., Mitani S., Miyazaki T., Miki K. and Graham D.Y. Relationship of Helicobacter pylori to serum pepesinogen in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology **102** : 760-766, 1992.
 - 18) Rajantie J., Klemola T. Helicobacter pylori and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Blood **101** : 1660, 2003.
 - 19) Jaing T.H., Yang C.P, Hung I.J., Chiu C.H., Chang K.W. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on platelet recovery in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Acta Paediatr. **92** : 1153-1157, 2003.
 - 20) Yuceyar H., Saruc M., Kokuludag A., Terzioğlu E., Goksel G., Isisag A. The systemic cellular immune response in the Helicobacter pylori-associated duodenal ulcer and chronic antral gastritis. Hepatogastroenterology **49** : 1177-1179, 2002.
 - 21) Pellicano R., Touscoz G.A., Smedile A., Berrutti M., Saracco G., Repici A., Ponzetto A., Rizzetto M. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies in patients suffering from duodenal ulcer with and without Helicobacter pylori infection. Dig. Dis. Sci. **49** : 395-398, 2004.
 - 22) Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C., van der Zee R., Telford J.L., Vandenbrooucke-Grauls C.M., D, Elios M.M., Del Prete G. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H⁺, K⁺ -adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. J.Exp.Med. **198** : 1147-1156, 2003.
 - 23) Rad R., Gerhard M., Lang R., Schoniger M., Rosch T., Schepp W., Becker I., Wagner H. and Prinz C. The Helicobactr pylori blood group antigen-binding adhesin facilitates bacterial colonization and augments a nonspecific immune response. J. Immunol. **168** : 3033-3041, 2002.
 - 24) McCrae K.R. Helicobacter pylori and ITP: many questions, few answers. Blood **103**: 751-752. 2004.
 - 25) Marrack P, Kappler J, and Kotzin B.L. Autoimmune disease: why and where it occurs. Nature Med. **7** : 899-905 2001.
 - 26) 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 **104** : 594, 2004.
 - 27) Byrne M.F, Kerrigan S.W, Corcoran P.A., Atherton J.C., Murray F.E., Fitzgerald D.J., Cox D.M. Helicobacter Pylori binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. Gastroenterology **124** : 1846-1854, 2003.
 - 28) Veneri D, Gottardi M, Guizzardi E, Zanuso C, Krampera M, and Franchini M. Idiopathic thrombocytopenic purpura, Helicobacter pylori infection, and HLA class II alleles. Blood **100** : 1925-1926, 2002.
 - 29) Magnusson P.K.E, Enroth H, Eriksson I., Held M., Nyren O., Engstrand L., Hansson L-E and Gyllensten U.B. 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. **61** : 2684-2689, 2001.
 - 30) Karparkin S. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. Lancet **349** : 1531-1536, 1997.
 - 31) Cines D.B, and Blanchette V.S. Immune Thrombocytopenic Purpura. N Engl. J. Med. **346** : 995-1008. 2002.
 - 32) Kuwana M., Kaburaki J., Kitasato H., Kato M., Kawai S., Kawakami Y. and Ikeda Y. Immunodominant epitopes on glycoprotein IIb-IIIa recognized by autoreactive T cells in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood **98** : 130-139, 2001.
 - 33) Franchini M., Veneri D. Helicobacter pylori infection and immune thrombocytopenic purpura : an Update. Helicobacter **9** : 342-346, 2004.