

---

## 原 著 (第14回徳島医学会賞受賞論文)

---

### *H.pylori* 除菌による胃 MALT リンパ腫の内視鏡像, 組織像および IgH 再構成の変化

浦上 慶仁<sup>1)</sup>, 佐野 壽昭<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 浦上内科・胃腸クリニック, <sup>2)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座人体病理学分野

(平成17年4月28日受付)

(平成17年5月9日受理)

MALT リンパ腫(以下 MALToma)は1983年, Isaacson により粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)由来の低悪性度リンパ腫としてその疾患概念が提唱され, その後 extranodal marginal zone B-cell lymphoma として独立した疾患項目として取り上げられた<sup>1-3)</sup>。

ヘリコバクター・ピロリ(以下 *Hp*)が発見されて以降, この細菌が慢性胃炎や消化性潰瘍, 胃癌などの発症原因であることが明らかとなり<sup>4-7)</sup> また胃粘膜に対する免疫応答によりMALTが形成され<sup>8-9)</sup> これを基盤にMALTomaに進展すると考えられた<sup>10-12)</sup>。さらに Wotherspoon ら<sup>13)</sup>により *Hp* の除菌後に MALToma が消褪することが示され, 以後, 同様の追試が報告され<sup>14-17)</sup> その有用性が証明された。

筆者らも MALToma の除菌療法の成績を検討し, 本症の内視鏡像や白色粘膜の出現意義, IgH 再構成の経過等について若干の知見を得たので報告する。

#### 対象と方法

##### 対象:

胃内視鏡検査で内視鏡像から MALToma が疑われ, 病変部の生検組織学的検討により MALToma と診断され, かつ同時に採取した生検材料の凍結標本を用いた RT-PCR 法で IgH のモノクロナリティーが認められた症例を MALToma として検討した。これらの症例のうち鏡検法, ラピッドウレアーゼテストで *Hp* を認めた51例を対象とした。

##### 内視鏡的検討:

初回内視鏡検査時および *Hp* 除菌 2 ヶ月後に病変部より 6 ~ 10個の生検材料を採取し, MALToma の病理組織学的検討を行った。さらに追加採取した 2 個の生検材料を遺伝子学的検討に用いた。同時に胃前庭部および体

部大弯より 3 個の生検材料を採取し, ラピッドウレアーゼテストおよび Giemsa 染色で *Hp* の有無を検索した。

*Hp* 除菌が確認された症例ではその後, 原則として 6 ~ 12カ月毎に上記の方法を用いて内視鏡的, 生検組織学的に経過観察を行った。除菌後の内視鏡観察では病巣部の白色粘膜の出現の有無に留意した。

##### 組織学的検討:

MALToma の診断は Isaacson<sup>18)</sup>の提唱した病理組織学的基準に従い, Wotherspoon ら<sup>13)</sup>の診断基準の score 4 および 5 に相当するものを MALToma として取り扱った。この診断基準は score 0 : 正常, score 1 : 慢性活動性胃炎, score 2 : 著明なリンパ濾胞を伴う慢性活動性胃炎, score 3 : 反応性の可能性が高い粘膜固有層へのリンパ球浸潤, score 4 : リンパ腫の可能性が高い粘膜固有層へのリンパ球浸潤, score 5 : リンパ腫である。

IgH 再構成の検討は既報<sup>19)</sup>のごとく行ない score 4 および 5 を示した症例でかつ IgH 再構成で B 細胞のモノクロナリティーを示した51例を検討症例とした。

##### 白色粘膜 (whitish mucosa) の検討:

*Hp* 除菌後に腫瘍が消褪した部位に出現する光沢を帯びた白色の粘膜像に注目し, 内視鏡下に観察されるこの粘膜を白色粘膜 (whitish mucosa) と名づけ, *Hp* 除菌に成功した46例についてその出現の有無を検討した。図 1, 2 に除菌後に出現した白色粘膜像を示す。

##### 除菌後の固有胃腺の消失 (loss of gastric glands):

除菌後の病変部の生検組織像における固有胃腺の消失を検討した。これは腫瘍の浸潤により破壊された腺管が除菌に伴いリンパ球が急速に消褪し空虚となった粘膜固有層に残存している状態である<sup>20)</sup>(図 3)。腫瘍消褪後の固有胃腺の消失の程度を以下のように分類した。

none : 固有胃腺の消失を認めないもの。

mild : 粘膜固有層に25%以下の固有胃腺の消失を認め

るもの。

moderate : 25 ~ 50%の消失を認めるもの。

marked : 50%以上の固有胃腺の消失を認めるもの。

複数個の生検標本の検討に際して、最も高度の消失を示す標本をその症例の程度とした。除菌成功2ヵ月後に

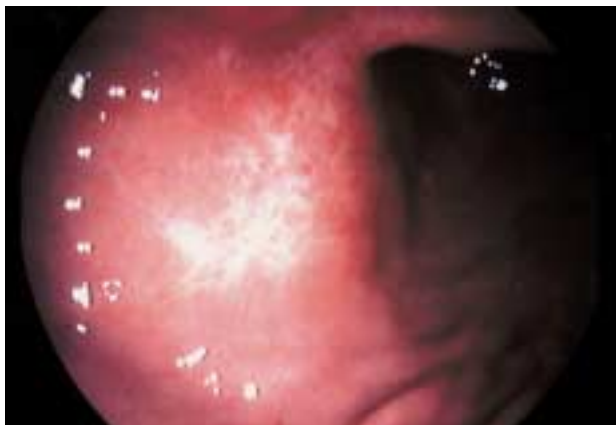


図1 . びらん型 MALToma の除菌後の白色粘膜像



図2 . 早期胃癌 c 様 MALToma の除菌後の白色粘膜像

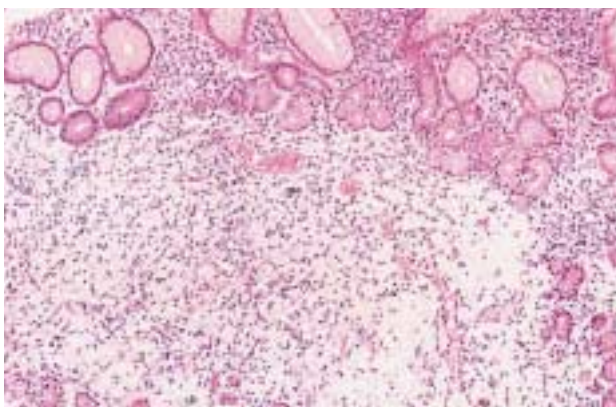


図3 . 固有胃腺の消失 (marked) , Hp 除菌後 , リンパ球浸潤が消褪し , 空虚な間質が出現している (H.E x 25) .

腫瘍の消褪した46例で白色粘膜の出現と固有胃腺の消失の関連について検討した。

統計学的処理は Wilcoxon's rank sam test を用いた。

成績

胃 MALToma の内視鏡像 :

胃 MALToma の内視鏡像と症例数は 胃潰瘍像を示したものの18例 (うち多発14例 , 単発4例) , 潰瘍癒痕像7例 (多発6例 , 単発1例) , 多発びらん9例 , 早期胃癌 c 様の陥凹性病変5例 , 胃炎像を呈したものの7例 , 褪色像を示したものの2例 , 微小隆起2例 , 腫瘤1例であった。図4に早期胃癌 c 様陥凹を示す胃 MALToma を , 図5に本例の除菌後の白色粘膜像を示す。

除菌前後の胃 MALToma の組織像と IgH 再構成の変化 :

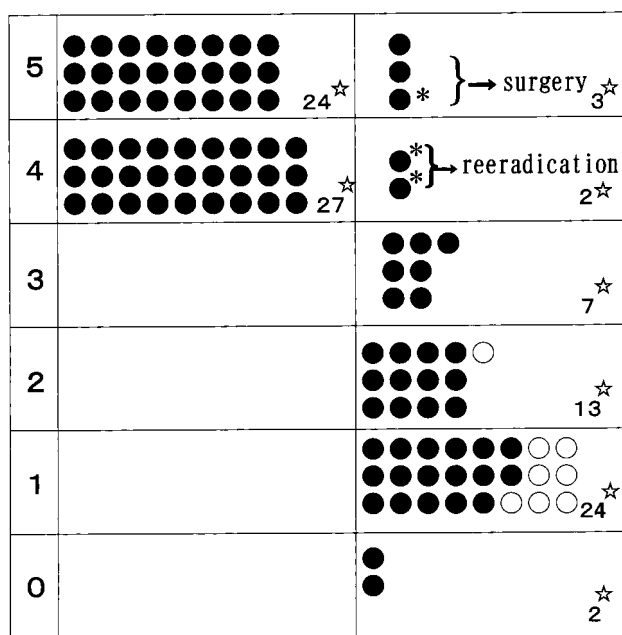
除菌前後の組織スコアと IgH 再構成の変化を図6に示す。胃 MALToma 51例の除菌前の組織像は score 5 が24例 , score 4 が27例であり全例 IgH 再構成は monoclonality を認めた。除菌は48例に成功し3例が不成功であった。



図4 . 早期胃癌 c 様陥凹を示す除菌前の MALToma.



図5 . 図4の除菌後の内視鏡像。病変部に白色粘膜の出現をみる。(矢印) .



Histological score Before eradication 2 months after eradication

● : monoclonal ●\* : unsuccessful eradication  
 ○ : polyclonal ☆ : Number of cases

図6 . 胃 MALToma の除菌前後の組織スコアと IgH 再構成の変化

除菌 2 ヶ月後の組織像では score 5 は 3 例（うち除菌不成功 1 例）であり，このうち 2 例は胃切除術を施行され 1 例は 24 ヶ月後に score 1 に変化した。score 4 を示したのは 2 例であり，いずれも除菌不成功例であった。

score 3 以下に改善した症例は 46 例（90%）であり内訳は score 3 ; 7 例，score 2 ; 13 例，score 1 ; 24 例および score 0 ; 2 例であった。このうち IgH 再構成が polyclonal に変化したのは 8 例であり，32 例は monoclonal を示した。score 5 および 4 にとどまった 5 例は monoclonal であった。

除菌後の IgH 再構成の経過 :

51 例の除菌後の IgH 再構成の経過を図 7 に示す。経過観察期間は最短 2 ヶ月から最長 5 年 9 ヶ月であった。組織像の改善に遅れて polyclonal に変化する症例が多く，また組織像の改善後も長期にわたり monoclonality の存続する例もみられた。

白色粘膜の出現と固有胃腺の消失の関連 :

除菌により score 3 以下に改善した 46 例中 32 例（70%）に白色粘膜の出現を認め，14 例（30%）には認めなかった（表）。なお score 5 および 4 にとどまった 5 例では白色粘膜は出現しなかった。

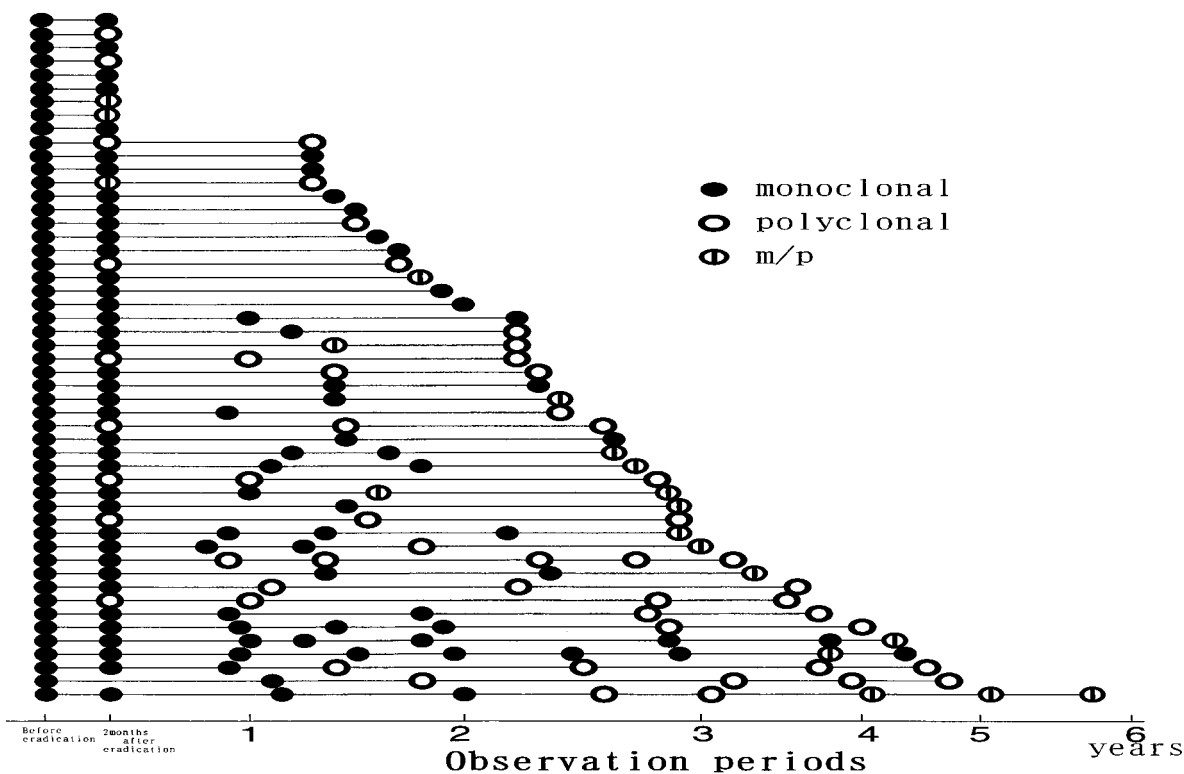


図7 . 除菌後の IgH 再構成の経過

表・白色粘膜の出現と固有胃腺の消失程度

Whitish mucosa	No. of patients	Loss of gastric glands*			
		None	Mild	Moderate	Marked
Positive	32	0	5	21	6
Negative	14	0	12	2	0
Total	46	0	17	23	6

(\* : p < 0.001 Wilcoxon)

白色粘膜の出現した32例では固有胃腺の消失の程度はnone 0例, mild 5例, moderate 21例, marked 6例であった。白色粘膜を認めなかった14例ではnone 0例, mild 12例, moderate 2例, marked 0例であった。白色粘膜を認めた症例では固有胃腺の消失の程度が高く, 出現を認めなかった症例ではその程度が低く, 白色粘膜の出現と固有胃腺の消失との関連に有意差を認めた(p < 0.001)。

白色粘膜は出現した全例において, その後の経過観察中その存続を認めた。

固有胃腺の消失の経過 :

除菌後の固有胃腺の消失の経過を図8に示す。除菌後18ヵ月まではmarkedの固有胃腺の消失を認めたが, その後はmarkedを認めず mildの出現程度が増加した。固有胃腺の消失の程度は経過とともに回復する傾向に

あった。

考 察

*Hp* 除菌後の胃 MALToma の消褪率は59 ~ 100%と<sup>13,17)</sup> 報告者により異なる。これは対象症例における深達度の違いや high grade 要素の合併の有無などによるものと思われる。腫瘍が深部に浸潤した症例では除菌に成功してもその消失は極めて稀と考えられる。

今回の検討で腫瘍の消褪が認められず手術を施行した2例は, 内視鏡像は巨大潰瘍および腫瘍を示し, 切除胃の検索ではいずれも粘膜下層まで腫瘍が浸潤し, さらに1例は high grade 成分を合併していた。その他の症例では除菌2ヵ月後に多くが score 3以下に改善した。これは内視鏡像からもある程度推測できるように, 筆者らの症例では早期の表層性の病変が大部分を占めたため, 腫瘍の消褪率が高かったと考えている。

なお, 筆者らは超音波内視鏡は一部の症例にしか施行していないが, 本法を用いた除菌前の深達度診断は腫瘍の消褪の有無を予測する有効な補助診断法である<sup>21,23)</sup>。

除菌後, 組織像が改善したにもかかわらず IgH 再構成では monoclonality の存続が報告されている<sup>15,16,20)</sup>。筆者らの成績でも同様の傾向を認めた。これは組織像では腫

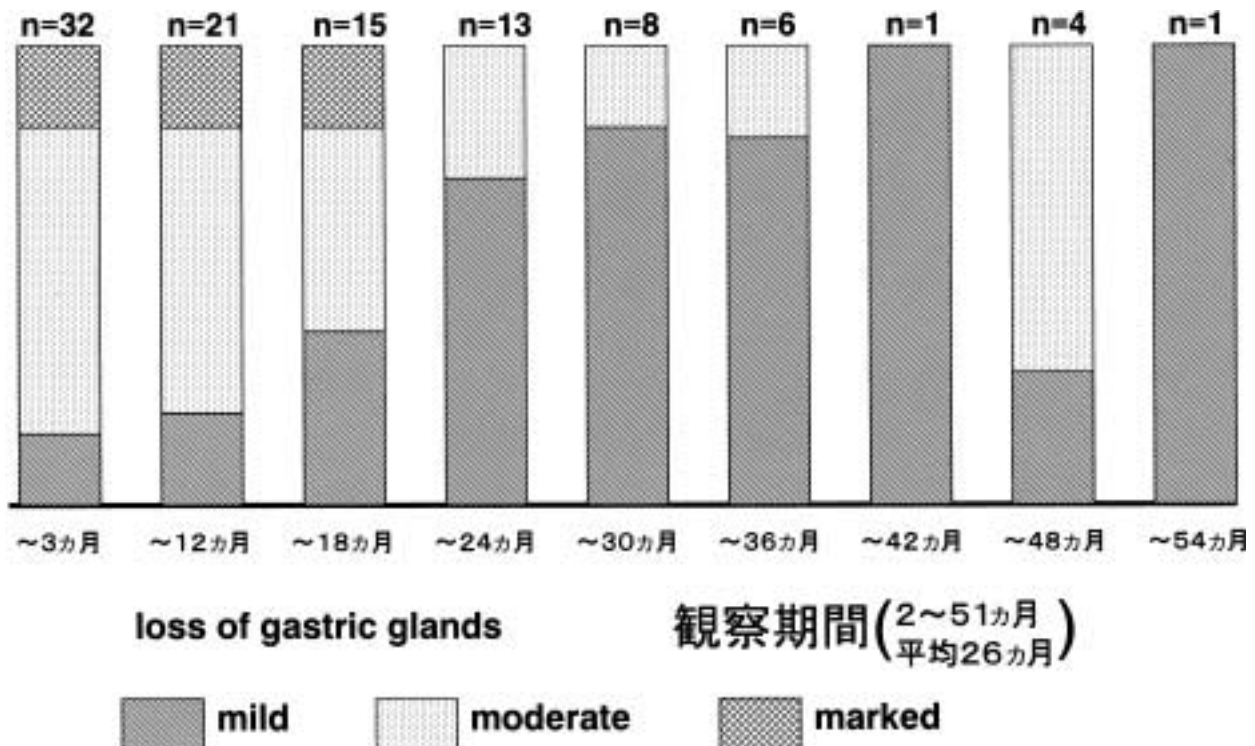


図8・固有胃腺の消失の経過

瘍細胞が消失しても遺伝子レベルでのみ検出可能な微小病変の残存も考えられる<sup>20)</sup>。RT-PCR 法による clonality の意義に関しては今後のさらなる検討を要するが、現時点では除菌により組織像が改善しても monoclonality の持続する症例では慎重な経過観察が必要と思われる。

MALToma の内視鏡像は非特異性胃炎やびらん、潰瘍像などを示し深部浸潤した巨大な病変は稀であり<sup>24)</sup>、多くは良性病変に類似している<sup>25)</sup>。今回の筆者らの検討でも胃 MALToma の大多数では、内視鏡像はびらん、潰瘍などの表在性病変であり多発例が単発例より多かった。胃炎性変化や潰瘍像を示す胃 MALToma を内視鏡像のみから良性疾患と鑑別することは困難なため、胃 MALToma が疑われた場合は多数個の生検材料の採取による病理組織学的検討と遺伝子学的検索による補助診断の組み合わせが重要と考えられる。

Wotherspoon ら<sup>13)</sup>による最初の胃 MALToma に対する Hp 除菌療法以後、追試的に行われた代表的な論文では除菌後の胃 MALToma の内視鏡像については記載されていない<sup>16,17,20)</sup>。一部の報告に除菌後の内視鏡所見は胃炎像<sup>13,15)</sup>や潰瘍癒痕像<sup>13,17,26)</sup>あるいは正常粘膜<sup>13,15,27)</sup>だったと述べられているが腫瘍が消褪したあとに出現する特徴的な粘膜所見については報告されていなかった。

今回の検討では多くの症例で除菌 2 カ月後に腫瘍の消褪した部位にすでに特徴的な白色粘膜の出現を認めた。この現象は除菌後の MALToma の特徴的な内視鏡像であり、さらに MALToma の消褪を示唆する指標になると考えられた。

白色粘膜の出現機序は、腫瘍により腺管をはじめとする粘膜の構成成分が破壊・浸潤されていた部位において、除菌に伴い急速にリンパ球浸潤が消褪し、そのため、間質は細胞成分が乏しく空虚となり、この変化が白色粘膜像として観察されたものと考えている。

## 文 献

- 1) Isaacson, P.G., Wright, D.H.: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer*, 52 : 1410-1416, 1983
- 2) Cogliatti, S., Schmid, U., Schumacher, U., Eckert, F., *et al.*: Primary gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*, 101 : 1159-1170, 1991
- 3) Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., *et al.*: A revised European-American Classification of Lymphoid neoplasmas: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84 : 1361-1392, 1994
- 4) Warren, J.R., Marshall, B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, 1 : 1273-1275, 1983
- 5) Marshall, B.J., Warren, J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1 : 1311-1315, 1984
- 6) NIH consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA*, 272 : 65-69, 1994
- 7) Parsonnet, J., Friedman, G.D., Vandersteen, D.P., Chang, Y., *et al.*: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 325 : 1127-1131, 1991
- 8) Wyatt, J.I., Rathbone, B.J.: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.*, 23 (Suppl. 142) : 44-49, 1988
- 9) Stolte, M., Eidt, S.: Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.*, 42 : 1269-1271, 1989
- 10) Wotherspoon, A.C., Ortiz-Hidalgo, C., Falzon, M.R., Isaacson, P.G.: *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*, 338 : 1175-1176, 1991
- 11) Eidt, S., Stolte, M., Fischer, R.: *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.*, 47 : 436-439, 1994
- 12) Parsonnet, J., Hansen, S., Rodriguez, L., Gelb, A.B., *et al.*: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 330 : 1267-1271, 1994
- 13) Wotherspoon, A.C., Dogliani, C., Diss, T.C., Pan, L., *et al.*: Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 342 : 575-577, 1993
- 14) Stolte, M., Eidt, S.: Healing gastric MALT lymphomas by eradicating *H.pylori*? *Lancet*, 342 : 568, 1993
- 15) Montalban, C., Manzanal, A., Boixeda, D., Redondo, C., *et al.*: Treatment of low grade gastric MALT lymphoma with *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet*,

- 345 : 798 799 ,1995
- 16 ) Bayerdorffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B., Thiede, C., *et al.* : Regression of primary gastric lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* , 345 : 1591 1594 ,1995
- 17 ) Roggero, E., Zucca, E., Pinotti, G., Pascarella, A., *et al.* : Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann. Intern. Med.*, 122 : 767 769 ,1995
- 18 ) Isaacson, P.G. : Gastrointestinal lymphoma. *Hum. Pathol.*, 25 : 1020 1029 . 1994
- 19 ) Urakami, Y., Sano, T., Begum, S., Endo, H., *et al.* : Endoscopic characteristics of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroen. Hepatol.*, 15 : 1113 1119 ,2000
- 20 ) Savio, A., Franzin, G., Wotherspoon, A.C., Zamboni, G., *et al.* : Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* , 87 : 1255 1260 ,1996
- 21 ) Sackmann, M., Morgner, A., Rudolph, B., Neubauer, A., *et al.* : Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* is predicted by echosonographic staging. *Gastroenterology* ,113 : 1087 1090 ,1997
- 22 ) Lévy, M., Hammel, P., Lamarque, D., Marty, O., *et al.* : Endoscopic ultrasonography for the initial staging and follow-up in patients with low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue treated medically. *Gastrointest. Endosc.*, 46 : 328 333 ,1997
- 23 ) Leitão, C.N., Lage, P., Cravo, M., Cabecadas, J., *et al.* : Treatment of gastric MALT lymphoma by *Helicobacter pylori* eradication : A study controlled by endoscopic ultrasonography. *Am. J. Gastroenterol.*, 93 : 732 736 ,1998
- 24 ) Isaacson, P.G. : Recent developments in our understanding of gastric lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 20 ( Suppl.1 ) : 1 7 ,1996
- 25 ) Blazquez, M., Haioun, C., Chaumette, M.T., Gaulard, P., *et al.* : Low-grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach : clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. *Gut* ,33 : 1621 1625 ,1992
- 26 . Cammarota, G., Montalto, M., Tursi, A., Vecchio, F.M., *et al.* : *Helicobacter pylori* reinfection and rapid relapse of low-grade B-cell gastric lymphoma. *Lancet* ,345 : 192 193 ,1995
- 27 . Weber, D.M., Dimopoulos, M.A., Anandu, D.P., Pugh, W.C., *et al.* : Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* ,107 : 1835 1838 ,1994

## *Endoscopic characteristics of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori*

Yoshihito Urakami<sup>1)</sup>, and Toshiaki Sano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Gastroenterology, Urakami Gastroenterology Clinic; and <sup>2)</sup>Department of Human Pathology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

It was recently reported that gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) was regressed by the eradication of *Helicobacter pylori*. The aim of this study was to confirm the effect of *H.pylori* eradication on gastric MALT lymphoma and to investigate the whitish mucosa that appeared with regression of the lesions.

Fifty-one *H.pylori*-positive patients with gastric MALT lymphoma were treated by using triple therapy. Biopsy specimens were histologically graded and B cell clonality was examined by using reverse transcription-polymerase chain reaction before and after eradication treatment. The relationship between the appearance of whitish mucosa and the degree of gastric gland loss was evaluated.

Histologic regression was observed 2 months after eradication therapy in 46 of 51 patients. However, B cell monoclonality persisted for prolonged period in many cases after histological regression of gastric MALT lymphoma. The appearance of whitish mucosa in patients who showed histologic regression became more frequent as the degree of gastric gland loss increased ( $p < 0.001$ ).

Most gastric MALT lymphoma histologically regressed after *H.pylori* eradication. The appearance of whitish mucosa after histologic regression reflected the degree of gastric gland loss. Whitish mucosa is an endoscopic characteristic and may be an endoscopic marker for regression of gastric MALT lymphoma.

Key words : B cell clonality, empty lamina propria, eradication, gastric MALT lymphoma, *Helicobacter pylori*, mucosa-associated lymphoid tissue, whitish mucosa.