

胃 MALTリンパ腫：臨床

河原 祥朗, 藤木 茂篤

はじめに

1983年, Marshallらによって胃内に存在するグラム陰性桿菌 *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) が発見され、胃炎, 消化性潰瘍の原因菌として注目されてきた。現在では欧米においては消化性潰瘍における *H. pylori* 除菌治療は標準的治療法となっている。本邦においても先日保険適応となり一般臨床においても *H. pylori* 除菌治療が消化性潰瘍の重要な治療法のひとつとなりつつある。

一方同じ1983年, Isaacson²⁾らは粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) 由来のリンパ腫すなわち MALT リンパ腫の概念を提唱した。MALT リンパ腫とは, リンパ節外臓器の“粘膜関連リンパ組織 (MALT)”を母地として発生する低悪性度B細胞リンパ腫である。腫瘍細胞の起源は正常リンパ濾胞におけるマントル層の更に外側に位置する marginal zone 細胞由来と考えられている。過去において肺や眼窩の偽リンパ腫 (pseudolymphoma) や胃の反応性リンパ組織過形成 (reactive lymphoreticular hyperplasia: RLH) などと診断された節外性境界領域的リンパ増殖性病変の多くがこの範疇に入ると考えられる。

近年 *H. pylori* 感染と胃に発症する MALT リンパ腫の関連性が報告され, *H. pylori* 除菌治療によって腫瘍細胞の消失した報告が見られるようになって,

両者の因果関係が示唆されるようになってきた³⁾⁻⁵⁾。今回我々は, 胃 MALT リンパ腫の内視鏡所見および病理学的特徴について述べ, さらにそれらの病変に対する *H. pylori* 除菌治療の有用性についても解説する。

胃 MALT リンパ腫の内視鏡所見

胃悪性リンパ腫は内視鏡医の遭遇する最も多いリンパ腫であり, その肉眼所見あるいは内視鏡所見は MALT リンパ腫の概念の発表以前より諸家により繰り返し報告されてきた。現在本邦においては佐野の分類 (表層型, 潰瘍型, 隆起型, 決潰型, 巨大皺襞型)⁶⁾, 八尾の分類 (表層拡大型, 腫瘤形成型, 巨大皺襞型)⁷⁾などが用いられることが多い。胃 MALT リンパ腫はその中でも表層型 (表層拡大型) に分類されるものが多く, その肉眼型は敷石粘膜炎型, II c 型早期胃癌類似型, 粘膜下腫瘤型, などに分類されているが, 今のところ統一された分類はない。

我々は中村らの分類⁸⁾に準じて胃 MALT リンパ腫の内視鏡像所見を潰瘍型, びらん型, 敷石状粘膜炎, 退色調粘膜炎, 早期癌類似病変, 粘膜下腫瘤様隆起の6つの所見に分けている。しかしながら同一症例内にいくつかの所見が併存することも多く, 経過中に所見が変化することもしばしば経験され, 単一の所見で表現することが困難である。現在のところ上記の分類にその他の内視鏡所見を組み合わせるものが妥当であると考えている。Figure 1) - 8) に代表的な胃 MALT リンパ腫の内視鏡像所見を提示する。



Fig. 1 襲集中を伴う潰瘍

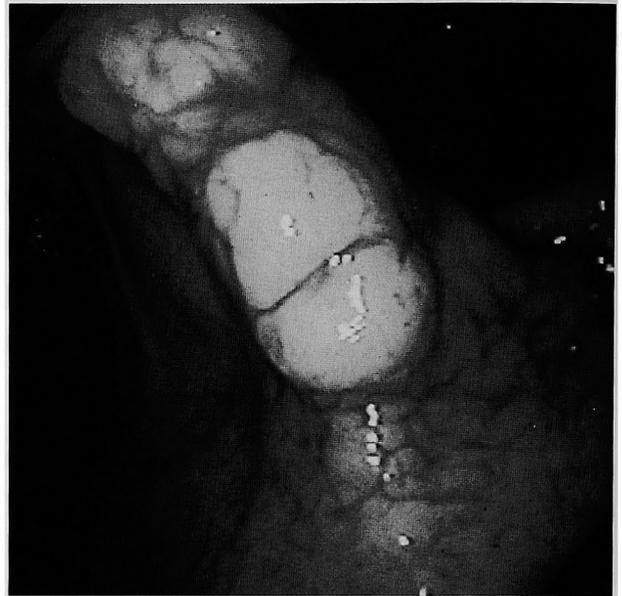


Fig. 3 II a 型早期胃癌類似した隆起病変



Fig. 2 同一症例であるが胃角部大弯にも同様の潰瘍を認める

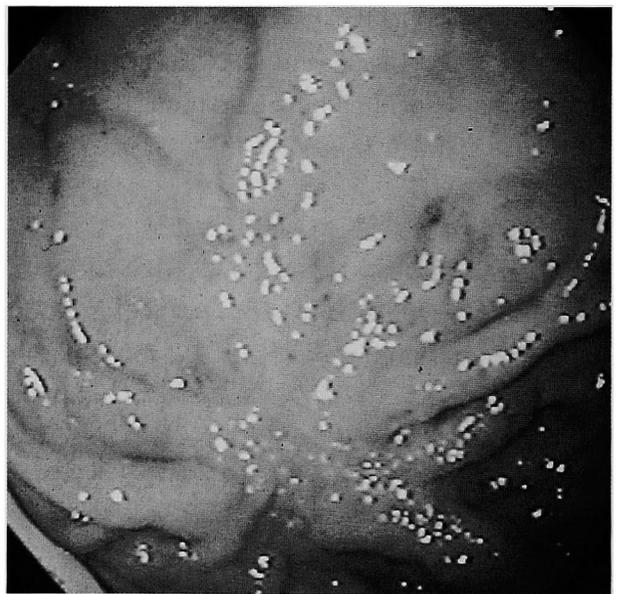


Fig. 4 II c 型早期胃癌に類似し、病変が退色調粘膜を呈した病変

胃 MALT リンパ腫の病理学的所見

MALT リンパ腫は病理組織学的に胚中心細胞様細胞 (centrocyte like cell : CCL cell) からなり、

反応性のリンパ濾胞を伴い、CCL cell が濾胞周囲あるいは濾胞間にびまん性に分布する。腫瘍細胞が粘膜上皮腺管内に浸潤するリンパ上皮性病変 (lymphoepithelial lesion : LEL) が高率にみとめ

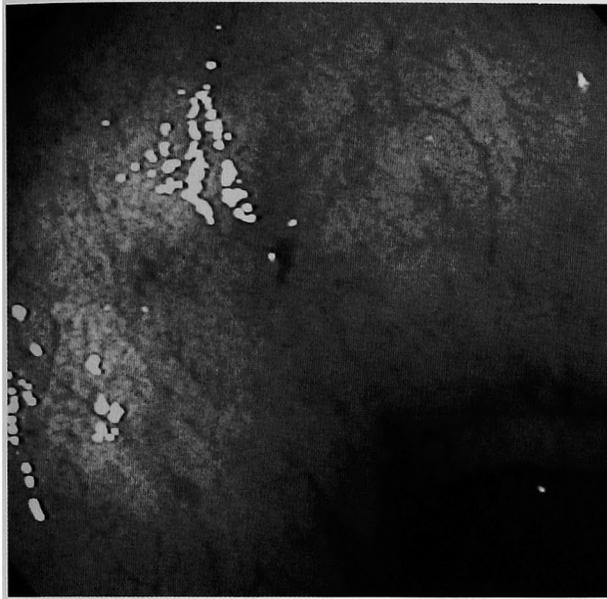


Fig. 5 中央にびらんを伴う退色調粘膜

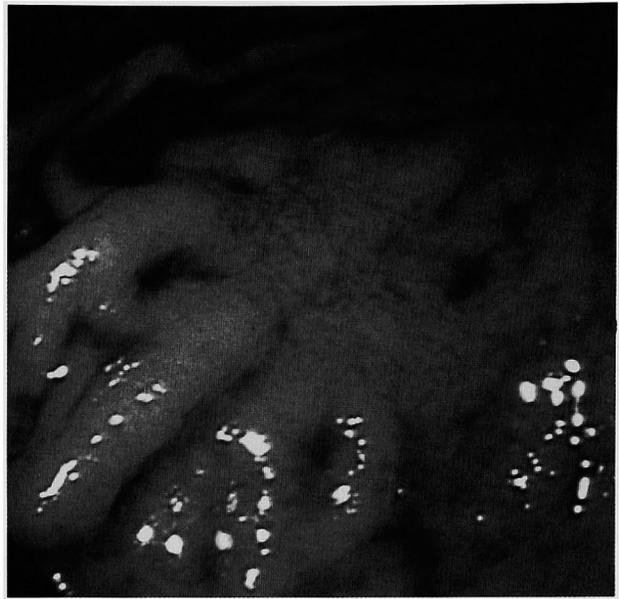


Fig. 7 IIc型早期胃癌類似病変，襞の肥厚像



Fig. 6 敷石状粘膜を伴う退色調粘膜

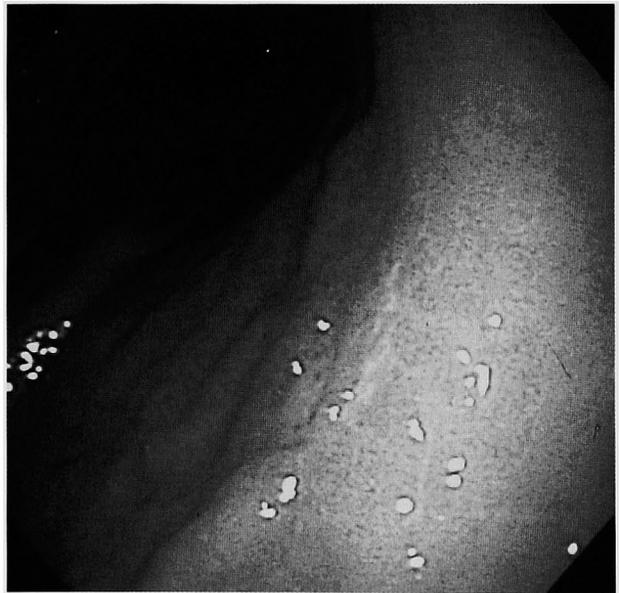


Fig. 8 びらん，敷石状粘膜

られる。また腫瘍細胞の形質細胞への分化もしばしばみとめられ、時に反応性濾胞内に腫瘍細胞が浸潤する follicular colonization をみることがあるといった特徴を持っている。1993年 Wotherspoon らは *H. pylori* 除菌により胃 MALT リンパ腫が退縮す

ることを初めて報告し³⁾、この中に MALT リンパ腫の Grade 分類 (Score) を記載している (前記「基礎」の表 2)。

この分類は正常を Grade 0, MALT リンパ腫を Grade 5 として、その間を炎症から腫瘍へと組織学



Fig. 9 組織像 (弱拡), CCL cell の著明な浸潤

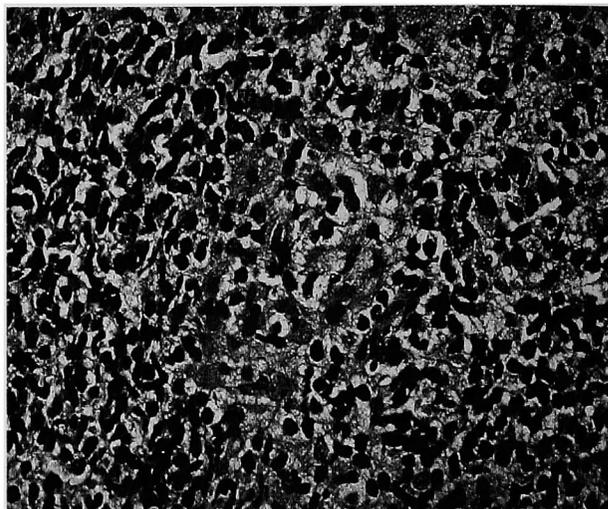


Fig. 10 組織像 (強拡), LEL の形成をみとめる

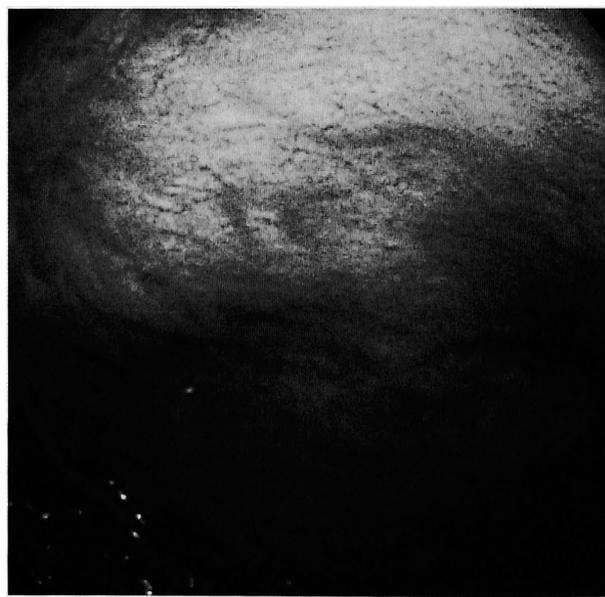
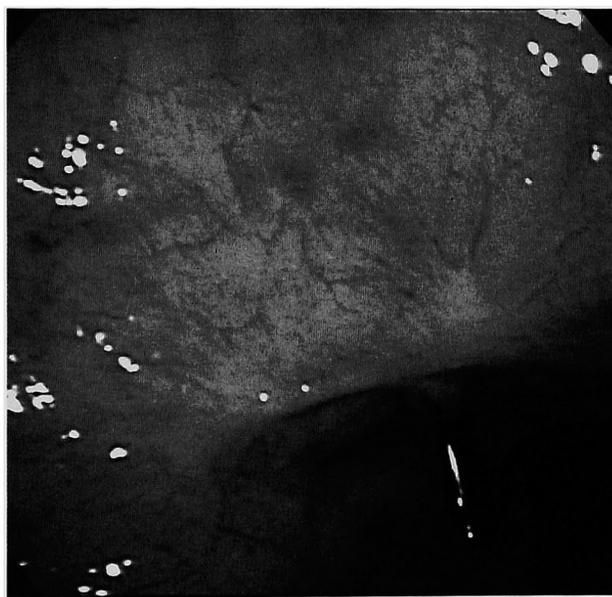


Fig. 11, 12 除菌後の粘膜はいずれも萎縮様粘膜所見を呈している

的な特徴により点数化したものである。

Grade 3, 4 がいわゆる灰色領域であり, 病理医の中でも意見が分かれることがあるが⁹⁾, 全体としては有用な分類である。最近はこのスコアが除菌治療の効果判定にも用いられるようになってきている。Figure 9)–10) に Grade 5 の代表的組織所見を提示する。

胃 MALT リンパ腫対する *H. pylori* 除菌治療と所見の推移

疫学的研究などから胃炎, 胃十二指腸潰瘍の原因菌として注目されている *H. pylori* と胃 MALT リンパ腫との関連が明らかとなり, *H. pylori* 感染による慢性的な刺激で胃内に MALT が形成され⁹⁾, さら



Fig. 13, 14 同部位の組織像。細胞浸潤は目立たなくなり LEL も消失

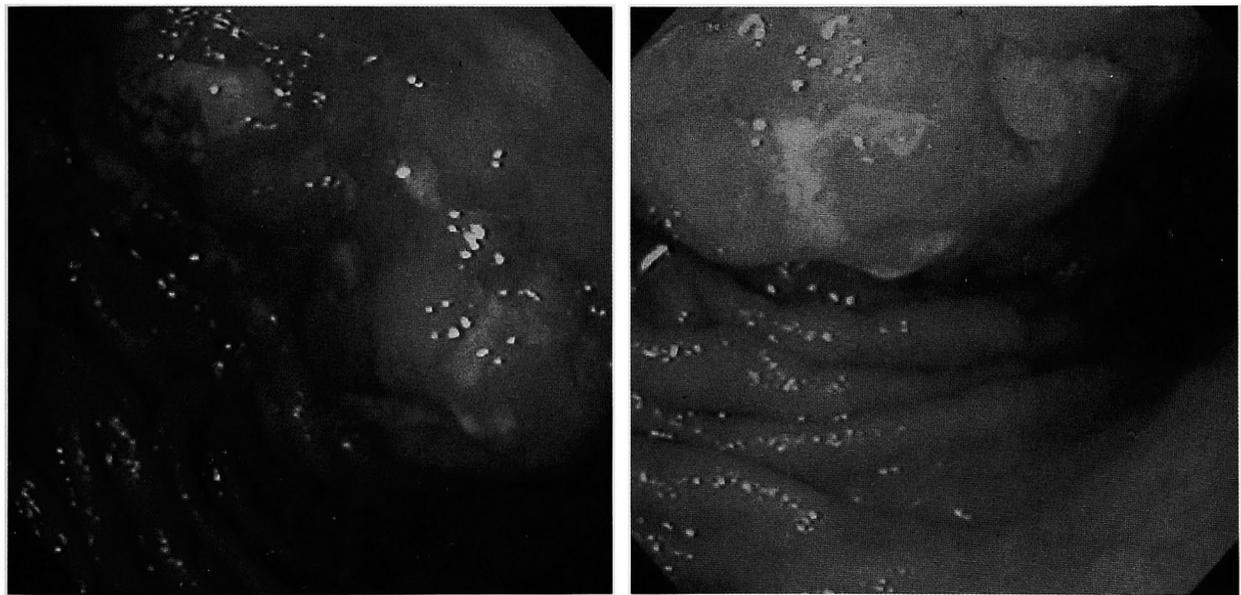


Fig. 15, 16 除菌前の内視鏡像。粘膜下腫瘤様の隆起、潰瘍が多発

にそこに一種の自己免疫反応が加わることで MALT リンパ腫が発生することを我々は明らかにしてきた¹⁰⁾⁻¹²⁾。

1993年、Wotherspoon らは *H. pylori* 除菌療法によって胃 low grade (低悪性度) MALT リンパ腫が消退したと報告し³⁾、その後同様の報告が相次ぎ^{4),5)}、現在我が国でも胃 MALT リンパ腫に対しては *H. pylori* 除菌療法を第一選択とする考え方が広まりつつある。

我々も、1997年よりそれまでの手術療法に換えて *H. pylori* 除菌療法を胃 MALT リンパ腫の第一選択としている。筆者らの施設では現在まで19例の胃 MALT リンパ腫に対して *H. pylori* 除菌療法を施行しているが、除菌による腫瘍に対する効果は完全緩解率63.6%、3年生存率90%以上と諸家の報告とほぼ同様の成績を上げている。

上述の様に筆者らは胃 MALT リンパ腫の内視鏡像所見を6つの所見に分類しているが、*H. pylori* 除

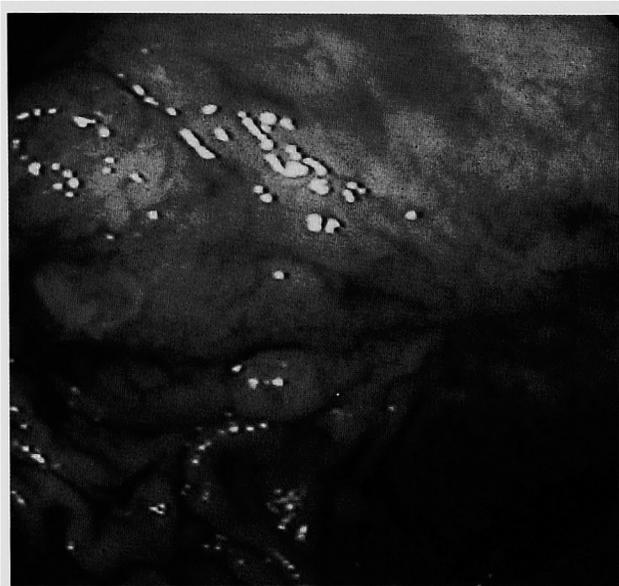


Fig. 17 除菌後1年の内視鏡像。萎縮様粘膜所見が広がるがなだらかな隆起及び潰瘍は残存



Fig. 18 除菌後2年の内視鏡像。さらに萎縮様粘膜所見が広がり隆起は平坦化しているが小さな潰瘍は残存

菌療法によって内視鏡所見が改善した場合、いずれも病変部は萎縮様粘膜所見を呈した (Fig. 11, 12)。その組織学的所見は Savio¹³⁾、山下¹⁴⁾らが報告しているように、固有胃腺が減少、消失し、粗な結合織で構成された空虚な粘膜固有層を呈していた (Fig. 13, 14)。なおこの萎縮様粘膜所見は遷延する傾向にあり、この所見が正常胃粘膜に回復するかどうかは今後の長期経過観察による検討が必要である。

H. pylori 除菌治療後の経過

上述したように1993年、Wotherspoon らは *H. pylori* 除菌療法によって胃 low grade MALT リンパ腫が消退したと報告した³⁾。この退縮した6症例の6年後の経過は、5例はPCRによるB細胞の monoclonality の検索および組織所見でリンパ腫の残存をみとめず、1例にB細胞の monoclonality のみ残存している。すなわち現在までの最長観察期間は6年であるが現時点では再発はみられていないということである。筆者らの施設においても最長で4年の経過観察がなされているが、除菌成功例でMALT リンパ腫が消失したと判定された症例に再発はない。これまでの報告を見ると *H. pylori* 除菌療法による

完全緩解率は平均して大体70%である。これらのことから考えると今後は除菌療法の腫瘍に対する効果の部分緩解例、不変例が問題となっていくと思われる。

症例を呈示する。Fig. 15)—18)は発症時80歳の男性の胃内視鏡像である。胃体上部から胃角部にかけて広い範囲にびらん、潰瘍、粘膜下腫瘤様隆起を認めた。*H. pylori* 除菌療法により所見の著明改善を認め、2年以上経過しているが一部に隆起病変の残存が見られている。このように部分緩解の状態が維持されている症例もあれば、低悪性度から高悪性度転化をきたす症例もまれにみられ、こうした症例の予測は現時点では困難である。この治療法が確立されるためにはさらに慎重な経過観察が必要である。現在、厚生省（現厚生労働省）がん研究助成金「消化管悪性リンパ腫に対する非外科的治療の適応と有効性の評価に関する研究班」（大津班）が組織され大規模な多施設共同研究が開始されておりこの研究の成果が期待される。

文献

- 1) Marshall BJ, et al. : Lancet. (1984) 1311—1315.

- 2) Isaacson P, et al. : *Cancer*. (1983) 1410—1416.
- 3) Wotherspoon AC, et al. : *Lancet*. (1993) 575—577.
- 4) Bayerdorffer E et al. : *Lancet*. (1995) 1591—1594.
- 5) Roggero E et al. : *Ann Intern Med*. (1995) 767—769.
- 6) 佐野量造：胃疾患の臨床病理, 医学書院 (1974) p. 258.
- 7) 八尾恒良, 他：胃と腸 (1980) 906—908.
- 8) 中村常哉, 他：MALT-type lymphoma の内視鏡像と病理診断の現況 *Gastroenterol Endosc* (2000) 1163—1176.
- 9) 吉野正, 他：消化器科 (2000) 283—290.
- 10) Kawahara Y, et al. : *Gut*. (1999) 20—23.
- 11) Kobayashi K, et al. : *J Clin Pathol*. (1999) 396—198.
- 12) Yokota K, et al. : *Gastroenterology*. (1999) 893—899.
- 13) Savio A, et al. : *Blood*. (1996) 1255—1260.
- 14) 山下浩子, 他：胃と腸 (1998) 373—382.