

主論文の要旨

***Helicobacter pylori* (HP) infection alone, but not  
HP-induced atrophic gastritis, increases the risk of  
gastric lymphoma: a case-control study in Japan**

〔 *Helicobacter pylori* (HP) に起因する萎縮性胃炎ではなく、HP 感染が  
単独で胃リンパ腫のリスクを増加させる：日本における症例対照研究 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
高次医用科学講座 臓器病態診断学分野

(指導：中村 栄男 教授)

石倉 直世

## 【緒言】

胃悪性リンパ腫は、胃に発生する悪性腫瘍の 5-10%を占める。*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染による胃粘膜の慢性炎症は胃リンパ腫の発症を誘発し、*H.pylori* 感染は胃リンパ腫のリスク増加と関連することが示されている。一方、*H.pylori* 持続感染は胃粘膜の萎縮を引き起こす。萎縮性胃炎により胃癌の発症リスクが増加することは知られているが、萎縮性胃炎と胃リンパ腫の発症リスクについては有意な関連を示す報告はない。

この萎縮性胃炎を血清学的に評価できる物質としては pepsinogen (PG) (胃粘膜で生成される消化酵素ペプシンの前駆体) が知られており、胃癌については *H.pylori* の IgG 抗体価と血清 PG 値を組み合わせた胃がんリスク層別化検診が実施されている。一方、胃リンパ腫については萎縮性胃炎、および血清 PG 値との関連についてほとんど報告がない。今回我々は *H.pylori* 感染状態と血清 PG 値に焦点を当て、症例対照研究で萎縮性胃炎と胃リンパ腫のリスクとの関連を評価した。

## 【対象および方法】

愛知県がんセンターの全初診患者を対象としたアンケート調査である HERPACC-II (2001年1月～2005年11月) および HERPACC-III (2005年11月～2013年3月) のデータを使用した。症例としては、2001年1月から2013年3月に病理組織検査で胃原発の悪性リンパ腫と診断した 201 症例のうち、115 例を除外 (癌の既往、血液試料提供拒否等による) し、残りの 86 例 (うち節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (MALT リンパ腫) 49 例、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 24 例) を使用した。これらの症例と性別および年齢 ( $\pm 2$  歳) をマッチさせた非がん症例 1,720 例を対照とし、case-control ratio を 1:20 とした。*H.pylori* 感染については血清 *H.pylori* IgG 抗体価を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットで測定し、10 U/mL 以上の場合に *H.pylori* 陽性とした。胃粘膜萎縮については、血清 PG 値を化学発光酵素免疫測定法で測定し、血清 PG I 値  $\geq 70$  ng/ml および PG I/II 比 [血清 PG I (ng/ml) / 血清 PG II (ng/ml)]  $> 3.0$  の場合は正常胃粘膜、それ以外を萎縮性胃炎と判定した。さらに PG 値に基づき胃粘膜萎縮の程度を 3 つのレベル (1+, 2+, 3+) に分類した。胃リンパ腫の発生リスクに対する *H.pylori* 感染および萎縮性胃炎の影響を、単変量および多変量条件付きロジスティック回帰分析によりオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出して評価した。多変量解析では、BMI、喫煙状況、飲酒状況を交絡因子として説明変数に加えた。Stata ver.14 で解析し、 $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

## 【結果】

全ての胃リンパ腫、MALT リンパ腫、DLBCL、その他 (MALT リンパ腫と DLBCL 以外) のリンパ腫、について、萎縮性胃炎陰性例に対する陽性例の多変量解析での調整オッズ比 (以下、adjusted OR) は、各々 0.77 (95%CI : 0.45-1.33)、0.65 (0.30-1.39)、

1.03 (0.38-2.79)、0.84 (0.22-3.29) であった。胃リンパ腫のリスクと萎縮性胃炎の間に、統計的に有意な関連は認められなかった。さらに PG 値に基づき胃粘膜萎縮を 3 つのレベル (1+, 2+, 3+) に分類し検討したが、全ての胃リンパ腫における adjusted OR は (1+) ; 1.24 (95%: CI 0.55-2.81)、(2+) ; OR=0.71 (0.30-1.68)、(3+) ; 1.63 (0.80-3.29) で統計的に有意な関連を認めなかった。一方、全ての胃リンパ腫と *H.pylori* 感染には正の関連が観察された (adjusted OR = 2.14、95%CI : 1.30-3.54)。さらに MALT リンパ腫、DLBCL、その他のリンパ腫の adjusted OR は、それぞれ 1.96 (1.00-3.86)、1.92 (0.74-4.95)、および 5.80 (1.12-30.12) で関連が観察された。

### 【考察】

本研究では、萎縮性胃炎と胃リンパ腫のリスクとの関連は観察できなかった。一方、*H.pylori* 感染は胃リンパ腫全体のリスク増加と関連していた。さらに、胃リンパ腫を MALT リンパ腫、DLBCL、その他のリンパ腫、に分類した場合もリスクの増加が観察された。*H.pylori* 陽性例での胃リンパ腫のリスク増加 (adjusted OR = 2.14) は過去の報告と一致しており、*H.pylori* 感染が胃リンパ腫の形成に本質的に重要な役割を果たすことが示された。また、MALT リンパ腫と DLBCL で類似の関連 (各々 adjusted OR = 1.96、1.92) を認めた。この結果は過去の文献と一致しており、*H.pylori* が MALT リンパ腫および DLBCL の原因因子であり、同様の *H.pylori* 関連メカニズムをもつことが示唆される。

*H.pylori* 感染が持続し炎症が長期にわたると、胃粘膜の萎縮および腸上皮化生が起こる。上述の通り胃癌に関しては、腸上皮化生を伴う重度の萎縮性胃炎が腸型胃癌のリスク因子であることが示されている。いっぽう胃リンパ腫について、本研究では *H.pylori* 感染との関連性は観察されたが、萎縮性胃炎との有意な関連は (萎縮の程度を考慮に入れた分析を行っても) 確認できなかった。今回の結果は、上皮の変化は胃リンパ腫の発生には影響しないということを示している。これは、胃リンパ腫はリンパ球の腫瘍性変化によって発生し、上皮の変化は本質的に関係ないという単純な事実で説明できる可能性がある。

なお、MALT リンパ腫において、統計的有意性はないものの萎縮性胃炎に対する逆相関 (adjusted OR = 0.65) が観察された。この理由として、MALT リンパ腫は *H.pylori* 感染による慢性炎症によって獲得された MALT (粘膜関連リンパ組織) から発生するが、広範な腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎の状態では局所免疫の変化により炎症は軽減しリンパ濾胞が形成されにくくなるため、MALT リンパ腫のリスク低下につながった可能性が考えられる。

### 【結論】

*H.pylori* 感染は胃リンパ腫を引き起こすが、慢性の *H.pylori* 感染に起因する上皮の萎縮性変化 (萎縮性胃炎) は、胃リンパ腫の発症に本質的には影響を与えないことを確認した。