

【研究区分：先端的研究】

研究テーマ：ヘリコバクターハイルマニ属感染は胃 MALT リンパ腫の発症原因か？	
研究代表者：地域創生学部地域創生学科（健康科学コース）教授 北台靖彦	連絡先：kitadai@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者：大学院総合学術研究科 正木智之	
<p>【研究概要】</p> <p><i>Helicobacter pylori</i> (<i>Hp</i>) は胃 MALT リンパ腫の発症に関与することが知られており、<i>Hp</i> 除菌療法は胃 MALT リンパ腫に対する標準治療となっている。本研究では、胃マルトリンパ腫の発症における <i>Hp</i> 以外の細菌、特にヘリコバクターハイルマニ属 (<i>Non Helicobacter Pylori Helicobacters; NHPHs</i>) に焦点を当て疾患との関連性を検討した。<i>NHPHs</i> は <i>Hp</i> 陰性胃 MALT リンパ腫症例に高率に感染していた。胃 MALT リンパ腫は <i>Hp</i> 未感染であっても、<i>NHPHs</i> 感染陽性であれば除菌療法により高率に MALT リンパ腫の寛解が得られた。</p>	

【研究内容・成果】

【背景】 *Helicobacter pylori* (*Hp*) は胃 MALT リンパ腫の発症に関与することが知られており、除菌療法は限局期胃 MALT リンパ腫に対する標準治療となっている。また一方で、*Hp* 未感染胃に発症した MALT リンパ腫症例においても、除菌療法が奏功する症例が存在するが *Hp* 陽性例と比べると除菌療法による寛解率は低いことが知られており、その治療奏功因子は明らかとなっていない。また、近年これらの *Hp* 陰性胃 MALT リンパ腫において、*Hp* 以外の細菌感染の関与が疑われるようになった。*Hp* の類縁種であるヘリコバクターハイルマニ属 (*Non Helicobacter Pylori Helicobacters; NHPHs* は *H. suis*, *H. felis*, *H. bizzoeronii*, *H. salomonis*, *H. heilmannii* など) で構成されるが、近年、ホルマリン固定パラフィン包埋標本 (FFPE) を用いた PCR 法で感染診断が可能となった。本研究の目的は、胃マルトリンパ腫の発症における *NHPHs* 感染の関与を明らかにすることである。

【患者と方法】 広島大学病院で経験した胃 MALT リンパ腫 200 例の臨床的特徴（性、年齢、API2-MALT キメラ遺伝子変異の有無、*Hp* 感染の有無、粘膜萎縮、除菌療法に対する反応性など）を集計し、内視鏡検査時に病変部及び背景粘膜から採取された生検組織を用い PCR を行った。

凍結切片およびホルマリン固定パラフィン包埋切片からの DNA 抽出は、それぞれ GeneRead DNA FFPE Kit (Qiagen Japan, Tokyo, Japan) と AllPrep DNA/RNA Micro kit (Qiagen Japan) を用いた。既報のプライマー配列を用いて、*H. suis*, *H. felis*, *H. bizzoeronii*, *H. salomonis*, *H. heilmannii* の感染診断を行った。

【結果】

検討 1：胃 MALT リンパ腫の治療成績

1) API2MALT キメラ遺伝子変異、*Hp* 感染別の除菌療法治療奏効率

対象 200 例のうち、除外症例を除く 182 例の治療成績を示す (図 1)。API2MALT1 キメラ遺伝子変異陽性の 13 例では全例、除菌は奏功しなかった。一方 API2MALT1 キメラ遺伝子陰性例において、*Hp* 陽性例では 81.2% と除菌療法による高い寛解率を得たが、*Hp* 陰性例では 51.7% で寛解が得られるのみであった。

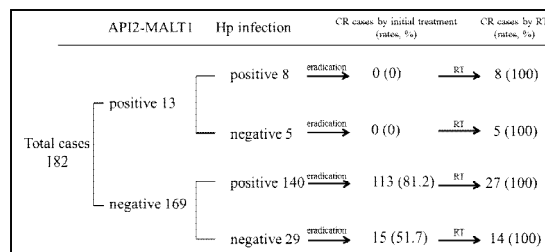


図 1 胃 MALT リンパ腫の治療成績

検討 2：NHPHs 感染と臨床病理学的特徴との関連

1) PCR による診断

Hp 感染陰性であった、胃 MALT リンパ腫 29 例に着目して、FFPE 標本から抽出した DNA を用いて、PCR 法による *NHPHs* の感染診断を行い、さらにコントロールとして *Hp* 感染陽

【研究区分：先端的研究】

性胃 MALT リンパ腫に関しても同様の解析を行った。*Hp* 陽性例では、3/29 例に *NHPHs* 感染を認めるのみであったが、*Hp* 陰性群では 16/29 例と、高率に *NHPHs* 感染を認めた。

(図 2a, b)

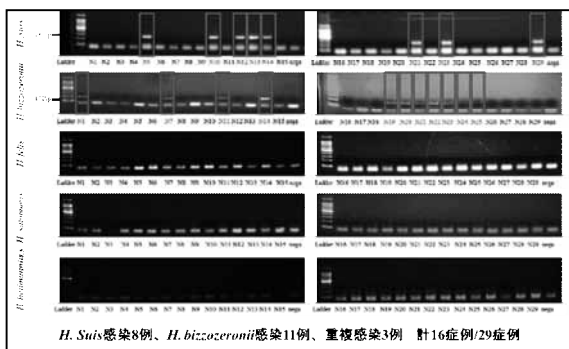


図 2a *Hp* 陰性群 (n=29)での *NHPHs* 感染: PCR 結果

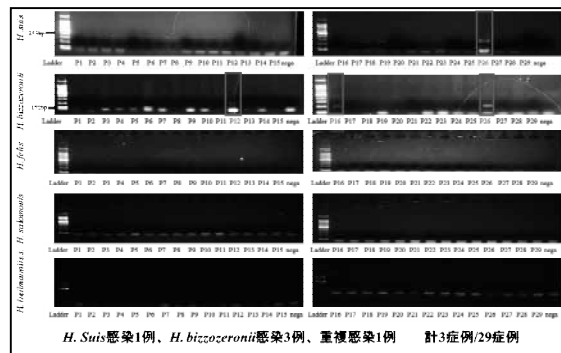


図 2b *Hp* 陽性群 (n=29)での *NHPHs* 感染: PCR 結果

2) *Hp* 陰性例における *NHPHs* 感染有無別の臨床病理学的特徴

Hp 陰性例に着目して、*NHPHs* 陰性群と陽性群の比較検討を行ったところ、年齢、性別、病変数、局在などに関しては、有意差は見られず、*NHPHs* 陽性群では除菌療法の奏効率が 75%と有意に高いという結果が得られた (図 3)。

	<i>NHPHs</i> +	<i>NHPHs</i> -	P-value	
Median age (range)	58 (32 to 71)	66 (55 to 88)	0.048*	
Sex	Male	6 (38%)	6 (47%)	0.7163
	Female	10 (62%)	7 (53%)	
Effect of eradication therapy	CR	12 (75%)	3 (23%)	0.0093*
	NC	4 (25%)	10 (77%)	
Number of lesions	single	5 (31%)	5 (38%)	0.714
	multiple	11 (69%)	8 (62%)	
location	U	1 (6%)	2 (15%)	0.5731
	M/L	15 (94%)	11 (85%)	
morphological type	Superficial	15 (94%)	12 (92%)	0.6059†
	Nodular	3 (19%)	0 (0%)	
	other	0 (0%)	1 (8%)	

* Statistically significant
Fisher's Exact test was performed for categorical variables
Mann-Whitney U-test/Mann-Whitney U test was performed for comparative analyses of continuous variables
† Significance level (P<0.05) was adjusted with Bonferroni correction for multiple comparisons

図 3 *Hp* 陰性症例における *NHPHs* 感染の有無

【まとめ】

Hp 陰性胃 MALT リンパ腫では高率に *NHPHs* 感染が確認され、その発症に *NHPHs* 感染が関与している可能性が示唆された。また、*Hp* 陽性胃 MALT リンパ腫では 82.8%の症例で除菌療法により、MALT リンパ腫の寛解が得られる一方、*Hp* 陰性例では 51.7%で寛解が得られるのみであった。*NHPHs* 感染は、*Hp* 陽性例で 10.3%のみに対して、*Hp* 陰性例では 55.2%と高率であった。*Hp* 陰性例においても、*NHPHs* 感染陽性例では 75.0%と高い除菌療法による MALT リンパ腫寛解率がみられ (図 4)、*NHPHs* 感染が、*Hp* 陰性胃 MALT リンパ腫の治療奏功予測のためのバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

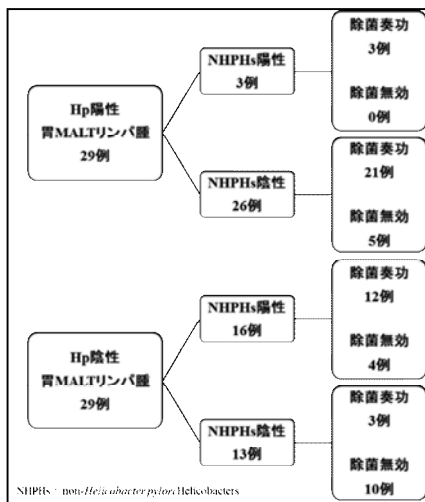


図 4 *Hp*・*NHPHs* 感染状況と除菌治療成績

【研究成果発表】

1. Takigawa H, Kitadai Y, et al. Helicobacter suis infection is associated with nodular gastritis-like appearance of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Cancer Medicine 2019,8,4370-4379.
2. Masaki S, Kitadai Y, et al. Association between Helicobacter suis infection and the pathogenesis of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Hiroshima Journal of Medical Sciences 2020,69,33-37.
3. 瀧川英彦, 北台靖彦 他. 当院での Helicobacter pylori 陰性胃 MALT リンパ腫における Non-Helicobacter pylori Helicobacters (*NHPHs*)感染状況と除菌療法の反応性: 第 112 回消化器病学会中国支部例会ワークショップ; 2019 年 12 月 1 日; 広島