

原 著

胃悪性リンパ腫の臨床的ならびに病理組織学的研究

大阪市立大学医学部第1外科

曾和 融生 加藤 保之 向井龍一郎
新田 貢 須加野誠治 三木 篤志
紙野 建人 梅山 馨

A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF MALIGNANT LYMPHOMA OF THE STOMACH

Michio SOWA, Yasuyuki KATO, Ryuichiro MUKAI, Mitsugu NITTA
Seiji SUGANO, Atsusi MIKI, Kenjin KAMINO and Kaoru UMEYAMA

First Department of Surgery, Osaka City University, Medical School

胃悪性リンパ腫21例を原発性15例，続発性6例に分けて臨床病理学所見から検討した。男性12例，女性9例，平均52.7歳であった。主訴は原発性，続発性ともに心窩部痛が多く，続発性では何れも頸部リンパ節，あるいは扁桃腫大で初発し，消化器症状発現まで平均1年7カ月であった。病巣肉眼形態では潰瘍型が，また続発性では多発性病巣を有する型が多い傾向であった。Rappaport分類ではdiffuse type 13例，nodular type 8例で，病巣周辺粘膜部でのリンパ濾胞の増生程度とその腫瘍化，融合像は多発性病巣型に多くみられた。治療では胃全剝11例，胃亜全剝10例で，うち9例が臓器合併切除例であった。予後では直死1例を除く原発性14例のうち10年3例，5年1例を含めて8例が生存し，続発性6例のうち6年生存を含めて2例が生存し，他は2年以内再発死亡例であった。したがって原発性例のなかに術後長期間生存した例のあることより胃原発の悪性リンパ腫の存在する可能性が示唆された。

索引用語：胃悪性リンパ腫，病理組織分類，治療と予後

I. はじめに

胃悪性リンパ腫の臨床病理組織学的検討は従来より多くなされているが，最近では早期例の報告も散見されるようになり^{1)~5)}とくにその診断および組織発生について興味もたれている。しかし日常臨床の場で遭遇する胃悪性リンパ腫は進行例が多く，術前に確定診断されないまま手術を受け，摘出標本での検索でmalignant lymphomaと診断された症例の多いことも事実である。また従来よりこれら消化器臓器にみられるmalignant lymphomaは全身性系統的疾患の一部像としてみるべきか，あるいは臓器に局限して発生した疾患とみるべきかなお問題のあるところである⁶⁾。一般に胃にみられる悪性疾患のなかで悪性リンパ腫は癌腫に次いで多い疾患であり，かなりの進行例であるにもかかわらず，比較的予後が良好な症例もあ

り，これらのことは臓器に局限する悪性リンパ腫例も存在する可能性を示唆される。そこで教室で手術し得た胃悪性リンパ腫例のなかで，臨床的経過所見より，最初に胃病巣が発見されたものを原発性胃悪性リンパ腫とし，一方頸部リンパ節あるいは扁桃等に初発し，何んらかの治療が行われたのち，胃病巣が発見されものを続発性胃悪性リンパ腫として，これらの症例の臨床並びに病理組織所見から若干の検討を加えた。

II. 検索対象

過去15年間にわれわれの教室で経験した胃悪性リンパ腫の切除例は21例で，そのうち原発性15例，続発性6例であった。これらの症例のホルマリン固定胃標本から，主病巣を中心として可能な限り全割切り出し標本を作成し得た13例と部分的切出し8例についてHE染色，PAS染色，BM鍍銀染色，AB染色を行い，

病理組織標本を作成し、検索対象とした。

III. 自験例での臨床病理所見

1. 年齢分布

性別では男12例、女9例で性比では1:0.75と男性に多い傾向にあり、原発性では男9例、女6例、続発性では男3例、女3例であった。年齢別では60歳代が8例と多いが、平均年齢52.7歳で、原発性では54歳、続発性では51.5歳であった。性別、年齢では原発性、続発性に大差がみられなかった(表1)。

2. 主訴

主訴は心窩部痛が11例(52.4%)と最も多く、次いで心窩部膨満3例(14.2%)、吐血、下血、食欲不振、胸やけなどの不定愁訴の順であり、本症に特有のものはみられなかった。続発性の初発症状では頸部リンパ節腫張5例扁桃腫大4例で、消化器症状出現までの期間は最長5年、最短3ヵ月、平均1年7ヵ月であった(表2)。

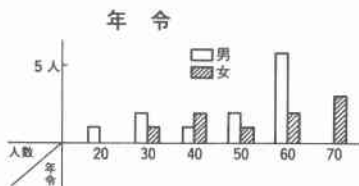
3. 肉眼型態

肉眼型態を剔出標本から図1のごとく、腫瘤型(右上段)、潰瘍型(左上段)に大別し、これらの中間を混合型として分類した。

下段左右は多発病巣のみられた症例であるが、これらの病巣のなかに混合型病巣がみられる。自験21例、33病巣をこれら肉眼型態で分けると潰瘍型15病巣(46%)と最も多く、腫瘤型、混合型がそれぞれ9例

表1
性別

	男	女	計
原発性	9	6	15
続発性	3	3	6
	12例	9例	21例



	男	女	平均年齢
原発性	55.8	52.2	54.0
続発性	44	59	51.5
平均年齢	49.9	55.6	52.7

表2

主訴

主訴	症例数
心窩部痛	11 (52.4%)
心窩部膨満	3 (14.2%)
吐血・下血	2 (9.5%)
胸やけ、食欲不振	2 (9.5%)
嚥下困難	1 (4.8%)
体重減少	1 (4.8%)
無症状	1 (4.8%)
計	21

初発部位と胃病巣発見までの期間

症例	性別	初発病巣部位	期間
1. 前○	54 ♀	右扁桃	1年
2. 蓮○	64 ♀	左側頸部リンパ節	3ヶ月
3. 阪○	35 ♂	左頸部リンパ節 左扁桃	1年
4. 米○	53 ♂	頸部リンパ節 左扁桃	2年
5. 庄○	49 ♀	頸部リンパ節 右扁桃	5年
6. 中○	44 ♂	右頸部リンパ節	3ヶ月
			平均 1年7ヶ月

(27%)であった。原発例では20病巣のうち潰瘍型8例(40%)、腫瘤型および混合型がそれぞれ6例(30%)で潰瘍型が多い傾向であった。一方、続発性では13病巣のうち潰瘍型7例(54%)、腫瘤型、混合型がそれぞれ3例(23%)であり、原発性例と続発性例との間に病巣の肉眼型態に差はみられなかった(図1)。

4. 病理組織学的所見

これら病巣の病理組織型をRappaport分類⁷⁾およびLSG分類⁸⁾にしたがって検討した。図2はdiffuse typeとしたものであり、上段は腫瘍部、下段は粘膜下に増殖した malignant lymphoma の像である。腫瘍細胞は小型で、原形質に乏しく、核はクロマチンに富み、細胞の大部分を占めている。poorly differentiated lymphocytic typeとしたものである。

図3はnodular typeとした像で、右上段は腫瘍辺縁部の弱拡大像で、明らかな nodular patterns を示して増殖した像がみられる。左下段は小潰瘍部、右上段は結節部の弱拡大像であるがいずれも同様な所見である。また右下段はH-E染色のみではnodularの像が明らかでないが、この部のBM染色およびAB染色では

図1 肉眼形態：左上段：潰瘍型，右上段：腫瘤型
左下段・右下段：多発病巣型と混合型

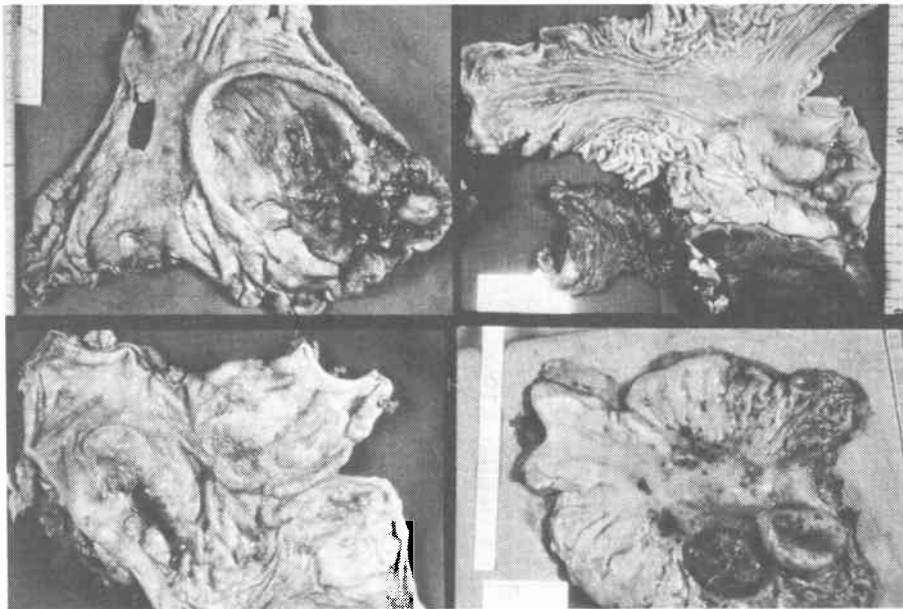


表3 組織型と肉眼形態

組織型	肉眼形態	原発性	続発性	計
histiocytic diffuse type 13例	潰瘍型	3		3
	腫瘤型	5	1	6
	混合型	3	1	4
	計	11	2	13
histiocytic nodular type 8例	潰瘍型	1	2	3
	腫瘤型	1		1
	混合型	2	2	4
	計	4	4	8

鍍銀線維にかこまれた円形，結節状の patterns が明らかであった。

以上の所見をもとに自験例の病理組織分類を行った結果，histiocytic diffuse type 13例，histiocytic nodular type 8例で，diffuse type がやや多かった。diffuse type 13例では，11例が原発性，2例が続発性であり，nodular type の8例では原発性，続発性ともに4例であった。また原発性では，diffuse type (11/15)が多く，続発性では nodular type (4/6)が多い傾向にあった(表3)。

5. 病巣周囲粘膜の病理組織所見

自験例では何れも進行例が多く，病巣が大きく病巣周囲粘膜を十分に検索し得ない症例もあったが，比較

的腫瘍病巣部が局限し，ほぼ全割標本を作成し得た13例について検討した。図4は腫瘍辺縁部正常粘膜部の弱拡大像で，リンパ濾胞の増生像はみられるが，濾胞の腫瘍化，融合はみられない。図5はこれらの所見を図示した混合型の多発病巣のみられた例であるが，斜線部は腫瘍部，●部はリンパ濾胞増生部，●はリンパ濾胞の腫瘍化部を示したものである。

これらの所見をまとめると，表4のごとくで，原発性では9例中5例が histiocytic diffuse type であり，LSG分類では何れも lymphocytic diffuse 例であった。また原発性のうち4例は histiocytic nodular type でLSG分類ではいずれも lymphocytic follicular type であった。病巣周囲粘膜部のリンパ濾胞の増生は中等度以上の症例が5例あり，うち3例はリンパ濾胞の腫瘍化と融合像が認められた。しかし，RLH 合併例を含めてリンパ濾胞増生のみられた症例のなかにも，その腫瘍化，融合のみられない症例もみられ，リンパ濾胞の増生とその腫瘍化濾胞は必ずしも共存してみられなかった。また，病巣周囲粘膜部にリンパ濾胞増生のみられない症例も存在することから，胃粘膜部でのリンパ濾胞の増生程度が腫瘍発生に必ずしも関与しているとは考えられない所見であった。しかし胃内に多発病巣のみられた症例には病巣周囲粘膜のリンパ濾胞増生程度とその腫瘍化の発生頻度が高い傾向にあっ

図2 diffuse type の病理組織像
上段：腫瘤部，下段：胃粘膜下浸潤像



た。一方続発性例のリンパ濾胞の増生程度では5例中diffuse typeの1例を除いて他の4例にリンパ濾胞の増生像とその腫瘍化像がみられ、また多発病巣型の3例にその傾向が強く認められた。

以上の原発性、続発性で胃悪性リンパ腫巣の病理組織所見から明らかな差が認められないが、続発性症例に腫瘍辺縁粘膜部のリンパ濾胞の増生、その腫瘍化と融合のみられる頻度が高く、とくに多発病巣型にその傾向が多かった。

6. 治療 (表5)

原発性15例に対しては、7例に胃全剝術が、8例に胃亜全摘術が施行された。全併切除臓器では脾が7例と最も多く、膵尾部切除4例、横行結腸3例と積極的な外科的治療が行われている。術後化学療法施行群は10例、非施行群5例であった。一方続発性6例では頸部あるいは扁桃などの初発病巣に対してはX線照射4例、化学療法施行2例で、いずれの症例も初発病巣の完全寛解をみるまで治療されており、一定期間の経過の後胃病巣がX線あるいは内視鏡的検査で胃病変が発見されるまで局所再発例は認められていない。したがって胃病変に対しては原発性例と同様に積極的な外科的治療が行われており、胃全剝術4例、胃亜全剝術2例であった。

7. 予後 (表6)

図3 Nodular type の病理組織像
左上・下段：潰瘍部，右上・下段：腫瘤部

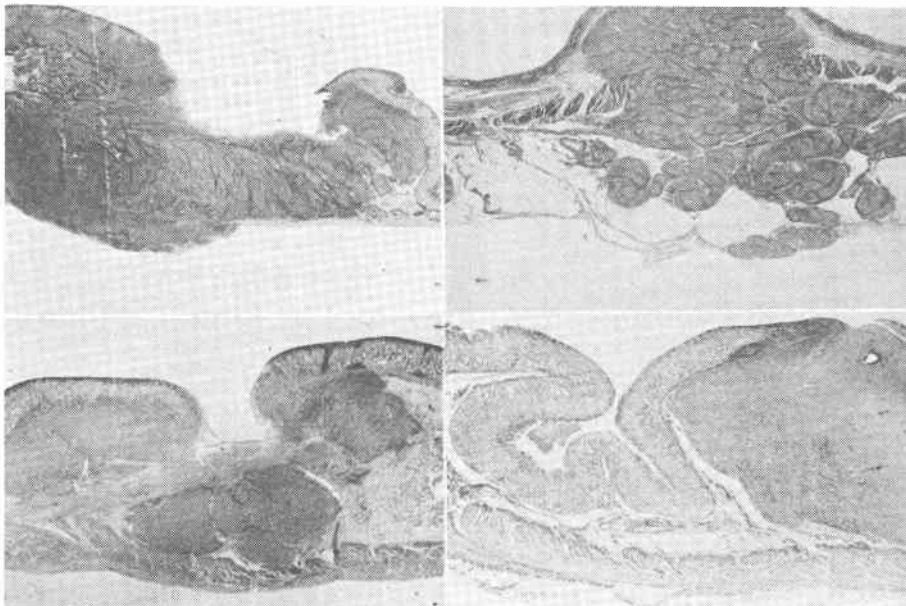
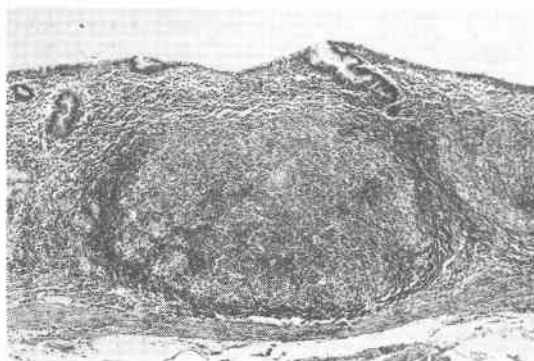


図4 病巣周辺粘膜部でのリンパ濾胞の増生像



原発性15例のうち直死例を除く14例については10年以上生存の3例を含めて8例が生存し、5年以上生存の症例は化学療法非施行群の1例を含めて何れもn₀, n₁陽性例の手術例であった。死亡例では他病死の1例を除いて全例2年以内の再発死亡であった。一方、続発性6例の再発死亡例は3例であり、何れも扁桃、頸部および全身リンパ節再発による悪液質死亡例であった。1例は8年目の他病死例で、生存は長期化学療法を施行し6年生存の1例を含め2例のみであった。組織型別では14例の原発性例のうちdiffuse type 10例中7例が生存し、一方nodular typeでは4例中1例の生存のみで他の3例はいずれも再発死亡例であった。6

図5 胃全割標本におけるリンパ濾胞の増生および濾胞の腫瘍化部位を示す。

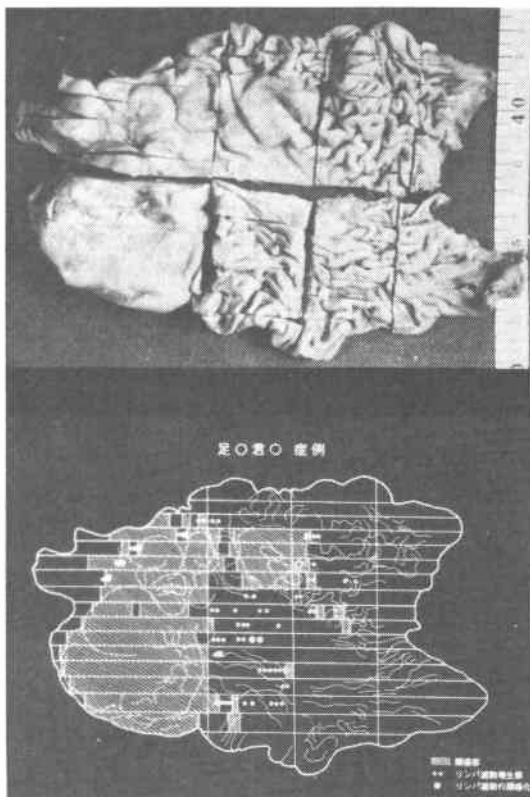


表4 病理組織型と病巣周囲粘膜部リンパ濾胞増生および肉眼型態（全割切片標本での検索）

	症例(年齢)	Rappaport分類	LSG分類	リンパ濾胞増生程度	肉眼型態
原 発 性	Y.Y. (69)	HDL	LD	+ (融合, 腫瘍化)	潰瘍型
	K.T. (50)	HDL	LD	-	腫瘤型
	K.M. (72)	HDL	LD	+	腫瘤型
	A.K. (23)	HDL	LD	++ (融合, 腫瘍化)	多発病巣型(混)
	N.N. (75)	HNL	LF	+++ (RLH合併)	混合型
	Y.G. (47)	HNL	LF	++ (融合, 腫瘍化)	潰瘍型
	O.T. (66)	HNL	LF	++ (融合, 腫瘍化)	多発病巣型(混)
	Y.K. (72)	HNL	LF	++	多発病巣型(混)
T.M. (50)	HDL	LD	-	混合型	
続 発 性	M.U. (64)	PDL	medium sized cell type, diffuse	++ (融合, 腫瘍化)	腫瘤型
	H.U. (64)	HNL	LF	++ (融合, 腫瘍化)	多発病巣(混)
	Y.H. (53)	HDL	LD	-	潰瘍型
	B.H. (35)	HNL	LF	++ (融合, 腫瘍化)	多発病巣(混)
	N.S. (44)	PDL	medium sized cell type, diffuse	++ (融合, 腫瘍化)	多発病巣(腫)

HDL : Histiocytic diffuse lymphoma.
HNL : Histiocytic nodular lymphoma.

LD : Large cell type, Diffuse.
LF : Large cell type, nodular.
PDL : Poorly diff. lymphocytic.

表5
治 療

I. 原 発 性

化学療法	症例	手術 (合併切除臓器)
(+) VEMP or E-X・V 単独	Y.Y.	全剝(脾・脾尾)
	K.T.	全剝(脾, 脾, 横行結腸)
	K.M.	亜全剝
	M.A.	亜全剝
	A.K.	亜全剝
	T.T.	全剝(脾, 脾尾, 横行結腸)
	K.D.	亜全剝(脾, 脾尾)
	S.H.	全剝
	N.A.	亜全剝(脾, 横行結腸)
	Y.R.	全剝(脾)
(-)	Y.T.	亜全剝
	N.N.	亜全剝
	Y.G.	亜全剝
	O.T.	全剝
	T.M.	全剝(脾)

II. 続 発 性

	初回治療	手術(合併切除臓器)
(+) VEMP or E-X 単独	M.U.	摘出, レ線照射 全剝(脾)
	H.U.	摘出, レ線照射 全剝(脾)
	S.K.	摘出, 化学療法 亜全剝
	N.S.	生検, 化学療法 全剝(脾)
	Y.M.	摘出, レ線照射 亜全剝
	B.M.	摘出, レ線照射 全剝

例の続発性では diffuse type の 1 例が生存し, nodular type の 2 例中 1 例は早期死亡例であった。

IV. 考 察

悪性リンパ腫の発生頻度は胃原発性腫瘍の 0.5~7.6%と相当の聞きがあることが報告⁶⁾され, 本邦では中村⁶⁾, 高木⁹⁾, 広田¹⁰⁾らの集計によるとそれぞれ0.9~1.0%であり, 胃癌について頻度の高い腫瘍である。また消化管悪性リンパ腫に対しては Nagvi¹¹⁾らによると190例中胃が116例(61.1%), Lewin¹²⁾らの報告でも胃が117例中48例(61.0%), Loehner¹³⁾らの100例中胃が63例(63%)といずれも最も頻度が高く, ついで小腸, 大腸の順であった。しかし, Guptaら¹⁴⁾の49例の報告では回盲部が15例(30.6%)と最も多く, 次いで回腸, 空腸の順で, 胃が5例である。同様な傾向は Reddy¹⁵⁾らの32例の集計でもみられ, 小腸が24例, 胃が5例, 回盲部3例であった。一方本邦の報告では白川¹⁶⁾, 林ら¹⁷⁾の集計報告でも胃に占居する頻度の高

表6

予 後

1) 原 発 性

化学療法	症例	R	リンパ節	生存年数	組織型
(+) VEMP or E-X・V 単独	Y.Y.	R ₂	n ₂	10 11	HDL
	K.T.	R ₂₋₃	n ₃	10 11	HDL
	K.M.	R ₁	n ₀	10 11	HDL
	M.A.	R ₂	n ₂	10 11	HDL
	A.K.	R ₂₋₃	n ₂	10 11	HDL
	T.T.	R ₂	n ₂	10 11	HDL
	K.D.	R ₁₋₂	n ₀	10 11	HDL
	S.H.	R ₁₋₂	n ₁	10 11	HDL
	N.A.	R ₂	n ₁	10 11	HDL
	Y.R.	R ₂₋₃	n ₀	10 11	HNL
(-)	Y.T.	R ₁	n ₀	10 11	HDL
	N.N.	R ₁	n ₁	10 11	HNL
	Y.G.	R ₁₋₂	n ₂	10 11	HNL
	O.T.	R ₂	n ₂	10 11	HNL

2) 続 発 性

化学療法	症例	R	リンパ節	生存年数	組織型
(+) VEMP or E-X 単独	M.U.	R ₁₋₂	n ₂	10 11	PDL
	H.U.	R ₂	n ₁	10 11	HNL
	S.K.	R ₁	n ₀	10 11	-
	N.S.	R ₁₋₂	n ₁	10 11	PDL
	Y.H.	R ₂	n ₁	10 11	HDL
	B.H.	R ₁	n ₁	10 11	HNL

HDL: Histiocytic diffuse lymphoma. E-X: Endoxan V: Vincristine
HNL: Histiocytic nodular lymphoma.
PDL: Poorly diff. lymphocytic.

いことが指摘されている。

しかし, 胃の悪性リンパ腫には, 胃に原発するほかに, 全身性の悪性リンパ腫症における一部分症として胃に病変が存在する場合があります。福地ら¹⁸⁾の全身性悪性リンパ腫症68例の剖検報告でも11例(16%)に胃病変の存在が確認されている。これらの事実を考慮すれば, 胃の悪性リンパ腫の発生頻度は実際にはもう少し多いものと推測される。

2. 年齢, 性別

Marshall and Meissnerら¹⁹⁾は胃癌の平均年齢61歳に比べ, gastric lymphomaはより若年に多かったとのべ, Basslerら²⁰⁾の報告でも平均38歳であったとしている。しかし, Thorbjarnarsonら²¹⁾は21-79歳に分布し, 平均年齢51.4歳で40-70歳の症例が78%を占めたとし, Connorsら²²⁾, Hertzler²³⁾らの平均年齢は61歳であったとこべている。本邦でも中村⁶⁾は50-60歳代, 平均54.3歳, 広田¹⁰⁾は10歳代から70歳代, 平均51歳であったと報告している。自験例でも原発性と続発性とも大差がなく, 平均52.7歳で, 福地ら¹⁸⁾の報告と同様の傾向であった。性別では一般に男性に多く, 2.2~1.7:1の性比で報告されている。

3. 肉眼型態

Hertzler²³⁾らの指摘するごとく, 悪性リンパ腫は潰瘍を併存しながら, 多彩な形態を示すことを特色とし,

種々の分類が報告されている。

欧米では、Bockus²⁴⁾、Palmer²⁵⁾による胃肉腫の肉眼分類にならって、exogastric, intragastric, intramuralの3型に分類されたが、Snoddy²⁶⁾によって、潰瘍型、腫瘤形成型、びまん浸潤型が提唱されて以来、この分類が多く用いられている様である。本邦でも中村⁶⁾は腫瘤形成型、浸潤潰瘍型、びまん浸潤型に分け種々検討がされている。自験例はいずれの症例も進行例で大小さまざまな陥凹病変がみられるが、主として腫瘤形成が優位な病巣を腫瘤型、大型扁平な潰瘍形成が著明なものを潰瘍型として大別し、これらの中間型と考えられるものを混合型として分類した。その結果自験21例、33病巣の肉眼形態では潰瘍型が最も多く46%、次いで腫瘤型、混合型がそれぞれ27%であった。芝²⁷⁾の報告では腫瘤型が半数を占め、潰瘍型は1/3程度であるが、中村⁶⁾は差はないとのべている。広田¹⁰⁾は早期悪性リンパ腫と思われる症例をも含めて佐野²⁸⁾の分類を基本として表在型、隆起型、潰瘍型、巨大皺襞型にわけているがそのなかで表在型が最も多く、41.0%を占め、次いで隆起型23.1%、潰瘍型、潰瘍型を合わせて28.2%であったとのべ、近年表在型での発見が多くなっていることを指摘している。また、胃原発悪性リンパ腫と全身性悪性リンパ腫における胃病変の肉眼形態では福地¹⁸⁾は後者では非連続性に潰瘍や隆起病変が多発する傾向が強いことを、また岡²⁹⁾は前者では腫瘤型が、後者では潰瘍型が多いとし、佐野²⁸⁾は前者では表層型が特徴的であるとのべている。岡²⁹⁾は胃原発性でない例に潰瘍型が多いことについて、化学療法がなされているために隆起型が潰瘍化した可能性を推測している。自験例では進行例で潰瘍形成を有するtypeが多い傾向で、原発性、続発性別では肉眼形態上では差はみられなかったが、続発性では多発病巣を有する型が多い傾向であった。

4. 臨床症状

本症の主訴についてはBrandgborg³⁰⁾によれば、腹痛が約90%にみられ、消化性潰瘍との鑑別が困難であったとし、事実患者の50%は潰瘍あるいは潰瘍症状の有する既往があったとのべている。Frazer³¹⁾も同様の成績を報告している。梶谷³²⁾も本症の初発症状として、86%に心窩部痛を認めたとし、入院時の主訴では食後、空腹時あるいは不規則腹痛が100%であったと報告し、さらに臨床症状の分析のなかで、胃癌腫の場合にもこれら胃症状は主要な症状であるが、進行した時期に必発する幽門や噴門の狭窄は肉腫例の際に

は余り著しくないことを報告している。

5. 病理組織分類

欧米での胃における悪性リンパ腫は過去の報告によると、中村⁶⁾の指摘するごとく、細網肉腫、リンパ肉腫が多いが、これらの頻度は報告者により偏っている。これは両者の鑑別診断が困難なことや、Herburt³³⁾の指摘するごとく、本腫瘍が同一stem cell (reticulum cell)に由来する腫瘍であり、同一患者において時期を異にして組織像に変化がみられたことをのべ、また、大塚³⁴⁾の指摘するごとく、悪性リンパ腫例でも組織像の推移がみられることによるものと考えられる。本邦では従来から赤崎分類³⁰⁾が多く用いられ、中村⁶⁾の自験21例中19例がReticulum cell sarcomaでlymphsarcomaおよびHodgkin's sarcomaはそれぞれ1例で、ほとんどの症例が分化型の細網肉腫であったとのべている。芝²⁷⁾の報告でも消化管細網肉腫の全例が分化型であったとのべ、広田¹⁰⁾報告でも、細網肉腫が25例と大半を占め、14例がリンパ肉腫である。また同じく広田¹⁰⁾Rappaport分類ではhistiocytic type (large lymphoid type)が23例(59%)で最も多く、ついでpoorly differentiated lymphocytic type (PDL) 9例(23%)、mixed type 5例(13%)、well differentiated lymphocytic type (WDL) 2例(5%)で、diffuse typeとnodular typeの例では前者が74.4%を占めたとのべている。

自験例ではhistiocytic diffuse type 13例、nodular type 8例とdiffuse typeが61.9%を占めた。組織分類ではhistiocytic typeで18例(85.7%)と圧倒的に多く、poorly differentiated lymphocytic typeが2例(14.3%)であり、LSG分類ではdiffuse typeの全例がlarge cell type diffuseであり、nodular typeの6例はlarge cell follicular、2例がmedium sized cell type follicularであった。これらの病理組織型と原発性、続発性悪性リンパ腫との間に差が認められなかった。妹尾¹⁾の胃原発性悪性リンパ腫32例の検討ではnodular type 9例(28.1%)、diffuse type 23例(71.9%)とdiffuse typeが多く、自験例と同様な傾向であった。

一方、近年免疫学の進歩にともない悪性リンパ腫は免疫組織の腫瘍であるとの見地からリンパ腫細胞の免疫学的性格の検索が精力的に行われ、リンパ腫診断にT.B性格判定が行われる様になった。一般に、消化管悪性リンパ腫に共通して特徴的なことは毛利³⁶⁾が指摘するごとく、B細胞性に見做されるものが多いとしている。自験例ではこれらの検討が行われておらず、

前記のごとく、Rappaport および、LSG 分類上では原発性、続発性例に大差はみられないが、これらの見地からの検討が今後きわめて興味あることと考えられた。

6. 病巣周辺胃粘膜のリンパ濾胞増生程度

一般に消化管悪性リンパ腫は粘膜または粘膜下層のリンパ細網組織から発生すると推測され、広田や¹⁰⁾佐野ら²⁹⁾の肉眼型態に示されているごとく、粘膜上皮におおわれた所謂、粘膜下腫瘍の形態を示すものと考えられる。しかし、自験例のように進行例は、剔出標本の大部分が病巣で占められ、病巣周辺粘膜の性状を十分に検討し得ない例も少なくない。病巣辺縁部の粘膜性状を検討し得た症例で、その部のリンパ濾胞の増生程度とこの部の腫瘍化、濾胞の融合像についてみると、表4に示したようであった。この際、濾胞様構造を示した細網肉腫と反応性リンパ濾胞との鑑別診断は困難な例もあったが、その点中村ら⁶⁾の鑑別点を留意して検討した結果、リンパ濾胞の増生、腫瘍化のみられた頻度では原発性では9例中4例(44.4%)、続発性では5例中4例(80%)で続発性例に病巣周辺粘膜部でのリンパ濾胞の腫瘍化像のみられる頻度が多い傾向であった。また組織型との関係ではdiffuse typeの8例中4例(50%)に、nodular type 6例中4例(66.6%)にリンパ濾胞の腫瘍化像がみられ、病理組織型との間には大差がみられなかった。個々の病巣の肉眼型態とこれらのリンパ濾胞の増生との間に差はみられないが、多発病巣型を示す6例中5例(83.3%)に病巣周辺粘膜部のリンパ濾胞の腫瘍化融合像のみられる傾向が多くみられた。したがって原発性、続発性例をとわずに多発病巣を示す症例に病巣周辺粘膜でのリンパ濾胞の増生とその腫瘍化、融合を認める例が多く、多発性病巣型が多い続発性例に原発性例に比して多い傾向であった。

中村⁶⁾は全割胃粘膜のリンパ濾胞増生を詳細に検討し、これらの病変が、悪性リンパ腫の発生母地としての意義をもたないことを指摘している。一方小島は³⁷⁾胃悪性リンパ腫の剖検例を詳細に報告し、そのなかで、病巣周辺粘膜部にみられた腫大、増生したリンパ濾胞の境界は粘膜の表層ならびに主腫瘍側にむかって不明瞭になり、腫瘍組織に統合されていく過程を思わせる像がみられたとして腫瘍周辺粘膜部でのリンパ濾胞の腫大、増生は肉腫の前駆的段階あるいは肉腫化するまでの各過程を物語る所見として、極めて興味ある事実を報告している。自験例でも上記のごとく、主病巣周

辺粘膜部のリンパ濾胞の増生が主腫瘍巣につながるごとき像もみられたが、一方、ほとんどリンパ濾胞の増生のみられない症例もあり、これらの問題は今後に残された重要な課題であると考えている。

7. 治療と予後

胃悪性リンパ腫に対する外科的治療術式では高木ら⁹⁾は幽門側切除28例(55%)と多く、うち3例に、また胃全剔16例(14.3%)のなかで14例(88%)に脾尾側、脾摘出などの周囲臓器合併切除が行われており、2例が食道浸潤のため左開胸食道切除例であったと極めて積極的な治療が行われている。Nagviら¹¹⁾の報告でも幽門側切除63例(63%)食道胃切除19例、胃全剔8例であったとのべている。自験例では、原発性、続発性例をとわず、胃悪性リンパ腫に対しては臓器合併切除を含む胃全剔、胃垂全剔術が行われており、諸家の報告とも大差はない。予後では、妹尾ら¹⁾の詳細な報告にみられる如く、欧米での5生率は39~70.8%³¹⁾³⁸⁾の頻度が報告されており、本邦でも広田¹⁵⁾は70.8%と比較的良好な成績を報告し、とくに表在型では100%(8/8)であったとのべている。また妹尾ら¹⁾は予後を左右する因子について種々検討を加えstage Iのもの、リンパ節浸襲のみられないものは予後がよく、肉眼型では表層型の予後が極めて良好であることを強調している。高木ら⁹⁾の治療成績では、非切除例をも含めた5生率は41%であるが、術式別では胃切除例68%、胃全剔例36%であり、絶対治癒切除例では80%と良好であったと報告している。さらに治療成績に及ぼす因子別に詳細な検討を行い、占居部位では胃中部、リンパ節転移陰性例の予後がよく、とくに肉眼型別では早期例(早期胃癌分類に準じた)はリンパ節転移の有無にかかわらず90%の5生率を報告している。組織型との関係では広田¹⁰⁾はリンパ肉腫例の予後は良好で5生率81.5%、細網肉腫例69%であったと報告している。一般に非ホジキン腫の検討のなかで、若狭ら³⁹⁾は濾胞性リンパ腫は放射線や少量のアルキル化製剤に比較的良好に反応し、他の型の悪性リンパ腫に比べて予後良好であり、とくに中細胞型の予後がよく、中型細胞から大型細胞が移行するにつれて、濾胞様構造がくずれ、予後も不良となることが指摘されている。須知ら⁴⁰⁾も結節パターンがその予後の指標となりうることを指摘している。しかし、これらの結果はリンパ節悪性リンパ腫の組織についての検討であり、妹尾ら¹⁾の報告のnodular typeとdiffuse typeの予後の検討では有意の差がみられなかったとしている。自験例では5年以上

生存例のうち4例がdiffuse typeであり、 n_0 、あるいは n_1 陽性例で絶対治療手術施行例であった。したがって高木⁹⁾らの指摘するごとく胃癌と同様、悪性リンパ腫に対しても積極的なリンパ節郭清を含む根治術式が必要であると考えられる。しかし、初発病巣として頸部、扁桃等にみられる胃悪性リンパ腫例の外科的治療の予後はわるく、高木ら⁹⁾の4例中3例は6カ月以内に死亡しており、自験例でも続発性の予後は不良であった。したがってこれらの症例に対しては化学療法、放射線療法にとくに期待したいところである。一般に悪性リンパ腫は化学療法に対する反応性が高く、藤本ら⁴¹⁾の報告にもみられるごとく頸部リンパ節、扁桃などに初発した続発性胃悪性リンパ腫例で、術前の化学療法により、胃病変部に腫瘍細胞の消失がみられた例や、胃悪性リンパ腫の化学療法による形態像の変化を検討した下山ら⁴²⁾の詳細な報告では多剤併用化学療法の有用性について検討し、とくにadriamycinを加えた4剤併用療法が最も信頼性が高いことを指摘されている。したがって、胃悪性リンパ腫に対しては外科的治療とともに上記の多剤併用療法併用により、さらに外科的治療の成績の向上をもたらすことが出来るものと考えられる。しかし、胃悪性リンパ腫のなかに化学療法非施行例やリンパ節転移陰性あるいは n_1 陽性例で根治手術が施行し得た症例で長期生存例のみられたことは胃に限局する胃悪性リンパ腫の存在する可能性を示唆するものと考えられた。これらの事実は芝ら²⁷⁾の指摘するごとく胃をはじめとする消化管の細網肉腫は一中心性に発生するとする見解を裏付けるものと思われた。一方化学療法を行ながらも2年以内の比較的短期間に死の転帰をとった9例がみられたことは胃悪性リンパ腫のなかに広田¹⁰⁾が指摘するごとく、生物学的態度の異なる2群が存在する可能性が示唆され興味あることと考えられた。

V. まとめ

自験21例をその臨床経過所見から、原発性15例、続発性6例に分けて臨床病理学的に検討した。

1. 男12例、女9例で男性にやや多く、平均年齢は52.7歳であった。主訴は原発性、続発性ともに消化器症状のなかで心窩部痛が最も多かった。なお続発性では頸部リンパ節腫脹、扁桃肥大で初発し、消化器症状発現までの平均期間は1年7カ月であった。

2. 自験21例、33病巣の肉眼形態別では、潰瘍型が最も多く(46%)、腫瘍型、混合型がそれぞれ27%であった。原発性、続発性との差はみられなかったが、続発

性では多発病巣を有する型が多い傾向であった。

3. 病理組織型はRappaport分類では、13例がdiffuse type、8例がnodular typeであった。LSG分類ではlymphocytic diffuse 13例、lymphocytic follicular 8例であった。

4. 病巣周囲粘膜部でのリンパ濾胞増生程度とリンパ濾胞の腫瘍化、融合像との間には明らかな相関はみられなかった。しかし、続発性の多発病巣型では、病巣周囲粘膜部でのリンパ濾胞増生とその腫瘍化、融合像の共存する像が比較的多くみられた。

5. 治療ならびに予後

胃全切除術11例、胃亜全切除10例に行われ、うち9例に脾、膵体尾部および横行結腸等の臓器合併切除が行われた。続発性の初発病巣に対しては摘出+X線照射4例、摘出(生検)+化学療法2例に行われた。予後では、原発性14例のうち5年以上生存の4例を含め8例が生存し、死亡例は他病死1例を除いて5例が2年以内に再発死亡した。続発性6例の再発死亡例は3例で、生存は長期化学療法を施行し、6年生存の1例を含めて2例であった。

なお、本論文の要旨は第40回日本癌学会総会および第19回日本消化器外科総会で発表した。

文 献

- 1) 妹尾恭一, 広田映五, 小松正伸ほか: 胃原発悪性リンパ腫(Non-Hodgkin lymphoma) 32例の臨床病理学的研究. 癌の臨 26: 537-547, 1980
- 2) 杉山憲義: 胃悪性リンパ腫の肉眼所見とX線診断—とくに早期例について—. 日消病会誌 71: 1118-1129, 1974
- 3) 有末太郎, 横山英明, 吉田裕司ほか: 原発性早期リンパ肉腫(B細胞由来)の1例. 胃と腸 14: 1515-1522, 1979
- 4) 嶋田昌輝, 崎田隆夫, 小黒八七郎ほか: 早期胃細胞肉腫の1例と胃悪性リンパ腫の予後についての検討. Gastroenterol Endosc 14: 404-409, 1972
- 5) 光島 徹, 吉田茂昭, 小黒八七郎ほか: 胃悪性リンパ腫の早期診断指標. Progress of Digestive Endoscopy 16: 97-101, 1980
- 6) 中村恭一: 胃悪性リンパ腫の病理組織学的研究—とくに組織発生について—. 癌の臨床 10: 163-176, 1964
- 7) Rappaport M: Tumors of the Hematopoietic System in Atlas of Tumor Pathology, Sect, III Fasc. 8 Washington D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1966
- 8) 田島和雄, 須和泰山: T, B細胞性リンパ腫の病理形態学的特徴—新分類(LSG)分類と旧分類の対応について—. 臨病理 XXVIII: 724-732, 1980

- 9) 高木国夫, 山本英昭, 岩本秀雄ほか: 胃悪性リンパ腫の手術的治療と成績. 胃と腸 16: 493-501, 1981
- 10) 広田映五: 胃原発 non-Hodgkin lymphoma の臨床病理. 日網内系会誌 20: 81-82, 1980
- 11) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma of the gastrointestinal tract: Prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 170: 220-231, 1969
- 12) Lewin KJ, Ranchod M, Doreman R: Lymphomas of the gastrointestinal tract. A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer 42: 693-707, 1978
- 13) Loehr WJ, Muzahed Z, Zahn FD, et al: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. A review of 100 cases. Ann Surg 170: 232-238, 1969
- 14) Gupta S, Pant GC, Gupta S: A clinicopathological study of primary gastrointestinal lymphoma. J Surg Oncol 16: 49-58, 1981
- 15) Reddy DB, Reddy CCM, Raju GC: Primary malignant lymphomas of the gastrointestinal tract: A study of 32 cases. Indian J Surg 38: 75-81, 1976.
- 16) 白川 茂, 巽 英二: 消化管悪性リンパ腫の進展と予後—その1. 日網内系会誌 22: 79-80, 1980
- 17) 林 恭一, 原田英雄: 消化管悪性リンパ腫の進展と予後—その2. 日網内系会誌 20: 80-81, 1980
- 18) 福地創太郎, 早川和雄, 山田直行ほか: 原発性胃悪性リンパ腫と全身性悪性リンパ腫症における胃浸潤との鑑別. 胃と腸 16: 421-432, 1981
- 19) Marshall SF, Meissner WA: Sarcoma of the stomach. Ann Surg 131: 824-837, 1950
- 20) Bassler A, Peter AG: Distinctions between gastric sarcoma and carcinoma: With special reference to the infiltrating types of sarcoma. JAMA 138: 489-494, 1948
- 21) Thorbjarnarson B, Beal JM, Pearce JM: Primary malignant lymphoid tumor of the stomach. Cancer 9: 712-717, 1956
- 22) Connors J, Wise L: Management of gastric lymphomas. Am J Surg 127: 102-108, 1974
- 23) Hertzner NR, Hoerr SO: An interpretive review of lymphoma of the stomach. Surg Gynec Obstet 143: 113-124, 1976
- 24) Bockus HL: Gastroenterology I. 2nd edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia & London, 1969, p802-810
- 25) Palmer ED: Clinical Gastroenterology 2nd edition. Hoeber Med. Division, Harper & Row Publishers, N. 1/1 Evanston & London, 1963, p184-187
- 26) Snoddy WT: Primary lymphosarcoma of the stomach. Gastroenterology 20: 537-553, 1952
- 27) 芝 茂, 上西 力: 消化管の細網肉腫. 最新医 19: 1836-1844, 1964
- 28) 佐野量造: 胃の肉腫—胃疾患の臨床病理. 医学書院, 1979, p257
- 29) 岡 裕爾: 胃以外の悪性腫瘍患者における胃内視鏡所見. Gastroenterological Endoscopy 21: 1564-1566, 1979
- 30) Sleisenger MH, Fordtran JS: Gastrointestinal Disease. 2nd edition, W.B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto, 1978, p768-771
- 31) Frazer JW: Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. Surg Gynec Obstet 108: 182-190, 1959
- 32) 梶谷 環, 渡辺 弘, 高木国夫: 原発性胃肉腫について. 癌の臨 6: 141-151, 1960
- 33) Herbut PA, et al: Relation of Hodgkin's disease, lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. Am J Path 21: 233-253, 1945
- 34) 大塚 久, 今井 環: リンパ性細網肉腫の組織学的追跡. 日消病会誌 48: 1220-1221, 1959
- 35) 赤崎兼義: 細網内皮系統とその腫瘍. 日病理会誌 41: 1-26, 1952
- 36) 毛利 昇: リンパ節外性悪性リンパ腫新分類による悪性リンパ腫アトラス. 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男ほか編, 文光堂, 1981, p91-96
- 37) 小島 瑞: 胃細網肉腫の増殖と拡がり方. 医学のあゆみ 62: 703-710, 1967
- 38) 山際裕史: 胃の非上皮性悪性腫瘍. 外科 32: 399-404, 1970
- 39) 若狭治毅, 毛利 昇, 森 茂郎ほか: 非ホジキンリンパ腫—新分類による悪性リンパ腫アトラス. 小島 瑞, 飯島宗一, 花岡正男ほか編, 文光堂, 1981, p51-55
- 40) 須知泰山: 非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類. 新分類による悪性リンパ腫アトラス. 小島 瑞, 1981, p27-40
- 41) 藤本泰久, 曾和融生, 高井敏昭ほか: 術前のVEMP療法が著効を奏したと思われる続発性胃細網肉腫の1例. 日臨外医会誌 42: 74-80, 1981
- 42) 下山正徳, 吉田茂昭, 湊 啓輔ほか: 胃悪性リンパ腫の化学療法. 胃と腸 16: 503-517, 1981
- 43) 中村恭一, 菅野晴夫, 熊倉賢二ほか: 消化管の悪性リンパ腫—41症例と文献的考察. 胃と腸 8: 177-186, 1970