

悪性リンパ腫の予後因子に関する検討

—消化管原発26例について—

大阪大学第1外科教室

津森 孝生 中尾 量保 宮田 正彦 長岡真希夫

荻野 信夫 竹中 博昭 川島 康生

大阪警察病院外科

金 昌 雄 北 川 晃

東大阪市立中央病院外科

杉野 盛規 南 俊之介

A STUDY ON THE PROGNOSTIC FACTORS OF MALIGNANT LYMPHOMA —AN ANALYSIS OF 26 CASES OF GASTROINTESTINAL ORIGIN—

**Takao TSUMORI, Kazuyasu NAKAO, Masahiko MIYATA,
Makio NAGAOKA, Nobuo OGINO, Hiroaki TAKENAKA
and Yasunaru KAWASHIMA**

The First Department of Surgery, Osaka University Medical School

Masao KIM, Akira KITAGAWA

Department of Surgery, Osaka Police Hospital

Seiki SUGINO, Shunosuke MINAMI

Department of Surgermy, Higashiosaka Central Municipal Hospital

消化管原発の悪性リンパ腫26例に対し治癒切除術を17例に、非治癒切除術を6例に施行した。非切除は3例であった。切除標本の組織学的な分類では、Histiocytic cell type 16例、Lymphocytic cell type 10例であった。Stage 分類では Stage I 5例、II 11例、III 6例、IV 4例であった。術後の補助化学療法を VEMP 療法を中心に15例に施行した。予後は20日~15年8カ月の間で生存12例、死亡13例、不明1例であった。治癒切除群が非治癒切除群および非切除群に比べ生命予後が良好であった ($p < 0.05$)。Stage 別では I, II 期と III, IV 期の間に生存率に有意の差がみられた ($p < 0.05$)。

索引用語：悪性リンパ腫，非上皮性悪性腫瘍，消化管原発悪性リンパ腫，悪性リンパ腫の stage 分類

緒 言

癌に関しての外科手術後の予後についての報告は詳しくなされているが、非上皮性腫瘍についての検討は少ない。われわれは非上皮性悪性腫瘍としては比較的手術頻度の高い悪性リンパ腫のうち、消化管に発生した症例に対する術式、補助化学療法、進行度 (Stage) と予後の関連についての比較検討を行ったので報告す

る。

対象および方法

1969年より1984年11月までに教室で経験した非上皮性腫瘍は490例であった。そのうち悪性腫瘍は125例で悪性リンパ腫77例、肉腫48例であった。今回の対象は悪性リンパ腫の中で外科的手術が施行された消化管原発の26例である。

病理学的検索は、Rappaport 分類¹⁾に従い悪性リンパ腫を各組織型に分類した。さらに進行度を Naqvi ら²⁾に従い Stage I~IV 期に分類した。推計学的な検

<1985年5月15日受理>別刷請求先：津森 孝生
〒553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学
部第1外科

表1 悪性リンパ腫の発生部位

胃	小腸	大腸	脾	計
15 (8)	4*(1)	6 (3)	1 (1)	26 (13)

() 死亡数
* 予後不明1例を含む。

表2 Stageと手術術式

	治癒切除	非治癒切除	非切除	計
Stage I	5			5
II	10	1		11
III	2	1	3	6
IV		4		4
計	17	6	3	26

索はKaplan-Meier法を用いた。

年齢、性別：31歳～74歳にわたり、平均年齢は57.3歳であった。男性17例、女性9例で男女比は1.9：1であった。

発生部位：胃15例、小腸4例、大腸6例、脾1例であった(表1)。

手術術式：癌に準じた第II群までのリンパ節郭清を含む治癒切除術を17例に、非治癒切除術を6例に施行した。3例は手術時、広範な他臓器浸潤により摘出不能と判断され、生検のみに終わった(表2)。

補助療法：VEMP(ビンクリスチン、エンドキサン、6-メルカプトプリン、ブレドニン)療法を中心とした多剤併用化学療法を11例に施行した。1982年以降はアドリアマイシンを加えたVEPA療法を4例に行っている。延命効果の判定は生存期間を2群間で比較するgeneralized Wilcoxon法に従った。

成績

進行度分類ではStage I 5例、II 11例、III 6例、IV 4例であった(表2)。術式との関連ではStage I-II期の16例中、15例に対して治癒切除術が施行された。Stage II期の残りの1例では、術後の組織学的検査で切除断端の5mm以内に腫瘍細胞を認めたため、非治癒切除となった。Stage III, IV期では、2例に対して他臓器合併切除(肝、横隔膜部分切除、脾摘出例と脾体尾部切除、脾摘出例)も含めた積極的な治癒切除術が施行された。しかし残りの8例は非治癒切除、または非切除に終わった。

組織型は、表3のごとく、Histiocytic cell type 16例(nodular 3, diffuse 13), Lymphocytic cell type 10例(nodular 2, diffuse 8)で、全例Non Hodgkin's

表3 悪性リンパ腫の組織型別頻度

Histiocytic cell type	nodular	3 (1)	P<0.05
	diffuse	13*(7)	
Lymphocytic cell type	nodular	2 (1)	NS
	diffuse	8 (4)	
計		26 (13)	

() 死亡例
* 予後不明1例を含む。

lymphomaであった。

術後経過は20日～15年8カ月の間で生存12例、死亡13例、不明1例であった。遠隔転移は初回手術時、再発時を含め7例(26.9%)に認められた。転移部位は肺4例、肝3例、脳および胸壁が1例であった。癌性腹膜炎を併発し、腹水中にlymphoma cellを認めた症例が2例存在した。

まず生存率についての検討のうち、発生部位に関しては胃47.0%、小腸66.7%、大腸50.0%の5年生存率となり各部位間に有意の差はみられなかった。

次に各組織型について検討を行うと、Histiocytic cell typeとLymphocytic cell typeの間には生存率に差は見られなかった。しかし腫瘍細胞の増殖の形態を結節性(nodular)と弥漫性(diffuse)に分けると、Histiocytic cell typeのなかではnodular typeがdiffuse typeに比べて予後が良好であった(p<0.05)(表3)。Lymphocytic cell typeでは両者に差は認められなかった。

術式については非治癒切除、非切除群は、全例2年以内に死亡しており、治癒切除群の5年生存率67%に比べ予後不良であった(p<0.05)(図1)。さらにStage別の検討を行うと、I, II期(15例)の5年生存率は63.6%であり、III, IV期(10例)の16.9%と比べ、有意の差がみられた(p<0.05)(図2)。

図1 切除術式と予後

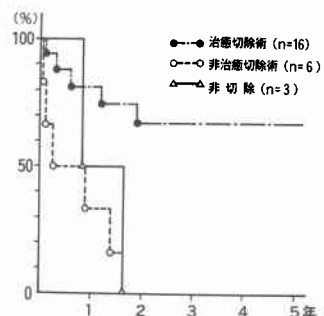


図2 Stage別にみた予後

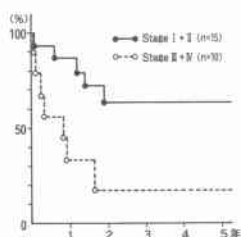
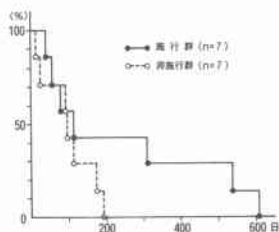


図3 化学療法の効果（非治癒，非切除，再発例）



化学療法を施行した15例中，効果判定の可能な症例は8例であった。うち6例に有効例がみられ奏効率は75%と高率であったが，施行群と非施行群間に生存率に有意の差はみられなかった。さらに非治癒，非切除症例，および再発症例に対しての化学療法施行群では，平均生存日数が非施行群に比べ長かったが，生存期間の推計学的検索では両群に有意の差は認められなかった（図3）。

考 察

悪性リンパ腫はリンパ細網組織に発生する腫瘍であり，リンパ節原発とリンパ節外原発とに分けられる。後者の頻度は全悪性リンパ腫の25%程度³⁾といわれる。Freeman ら³⁾によるリンパ節外悪性リンパ腫1,467例の集計によると，胃352例(24%)で最も多く，次いで鼻咽頭199例(13%)，腸管192例(13%)となっている。このように節外悪性リンパ腫は消化管に比較的好発しており，1969年 Naqvi²⁾らは消化管悪性リンパ腫の病期分類を行い，Stageが進行するにつれ予後が不良になると報告しているが，文献上，予後因子についての詳細な検討は少なく一定の見解がみられていない⁴⁾⁻⁶⁾。そこで，われわれは以下の項目について消化管悪性リンパ腫を中心に術式，補助化学療法，進行度(Stage)と予後との関連についての検討を加えた。

まず発生部位では胃15例(53.6%)と半数以上を占めていたが，発生部位による予後の差は認められず Freeman ら³⁾の報告と一致していた。

術式では治癒切除術が17例(65.4%)に施行され，非治癒切除群，非切除群に比べ予後が良好であった。治癒切除群の中では，リンパ節転移を示したものが11例に見られたことより，癌に準じたリンパ節郭清を含む術式が悪性リンパ腫に対しても必要であると考えられた。また非治癒切除，非切除群の中で，根治手術が施行しえなかった因子として遠隔転移の他に，広範な他臓器浸潤が6例に見られたことより，癌と同様早期発見が根治度を高める重要な因子であることがうかがえた。

Stage別では，I，II期の症例はIII，IV期に比べ予後良好であった。またI期とII期，III期とIV期の間には有意差は認められないがStageが進行するにつれ，予後不良となる傾向がみられた。上記の成績はNaqviらのI期64%，II期42.1%，III期17.4%，IV期12.5%の5年生存率と一致しており悪性リンパ腫においてStage分類が予後を推測する上で有意義であることがわかった。

組織型では，消化管に発生する悪性リンパ腫はHodgkin's lymphomaはまれで，Non Hodgkin's lymphomaが主体を占めるといわれる⁷⁾⁻¹⁰⁾。事実，われわれの症例でもHodgkin's lymphomaは1例も存在しなかった。Histiocytic cell typeとLymphocytic cell typeの予後については報告により異なるが¹¹⁾⁻¹⁴⁾，自験例では両者の間に差は見られなかった。さらにHistiocytic cell typeではnodular typeがdiffuse typeに比べ予後が良好であり，この原因としては前者は膨張性の発育をしめすためではないかと考えられた。

化学療法については，悪性リンパ腫では多剤併用療法が有効であると言われている¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。一般にCOP，COPP，VEMPなどの3者ないし4者併用療法が中心に行われ，最近ではアドリマイシンを加えたVEPA療法なども行われている¹⁸⁾¹⁹⁾。われわれもVEMP，及び最近ではVEPA療法を施行しており，15例中6例に有効例がみられ，奏効率は75%と高率であった。術式及び進行度との関連は，治癒切除群のII期では(I，III期では症例数の不足により検定出来ず)化学療法施行群(6例)の5年生存率は83.3%であり，非施行群(4例)の50%に比べ推計学的有意差は認められなかったが予後良好の傾向が見られ，術後補助化学療法の有用性が示唆された。さらに非治癒，非切除症例，または再発例での検討を行うと化学療法施行群は非施行群に対し，生存期間に有意差はなくと2例に著名な延命効

果(537日, 606日)が認められた。

結 論

消化管悪性リンパ腫26例に対し, 術式, 補助療法の選択, 進行度と予後の関連についての比較検討を行い以下の結論を得た。

- 1) 癌に準じたリンパ節郭清を含む術式が悪性リンパ腫に対しても必要であり, 治癒切除が施行しえた症例の予後は良好であった。
- 2) Stage分類が予後を推測する上で有用であることがわかった。
- 3) 補助化学療法では, 奏効率が75%であった。

文 献

- 1) Rappaport H: Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, Sect. III, Fasc 8 Armed forces institute of Pathology, Washington DC, 1966, p91-156
- 2) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma of the gastrointestinal tract: Prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 170: 220-231, 1969
- 3) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas: Cancer 29: 252-260, 1972
- 4) 中村敬夫, 田中貞夫, 佐藤栄一: 胃腸管悪性リンパ腫の病理組織学的検討。癌の臨 28: 301-300, 1982
- 5) 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
- 6) Brooks JJ, Enterine HT: Primary gastric lymphomas. A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. Cancer 51: 701-711, 1983
- 7) 歌波紘二, 板垣哲郎: 消化管の悪性リンパ腫—日本, 米國, イタリア123症例の比較—。癌の臨 27: 716-721, 1981
- 8) 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
- 9) Allen AN, Donaldson G, Sniffen RC et al: Primary malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. Ann Surg 140: 428-438, 1954
- 10) Loeiir WJ, Mujahed Z, Zahn FD et al: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. A review of 100 cases. Ann Surg 170: 232-238, 1969
- 11) 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
- 12) 曾和融生, 加藤保之, 向井龍一ほか: 胃悪性リンパ腫の臨床病理的ならびに病理組織学的研究。日消外会誌 16: 562-571, 1983
- 13) Lim FE, Hartman ASM Tan EGC et al: Factors in the prognosis of gastric lymphoma. Cancer 39: 1715-1720, 1977
- 14) Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF: Lymphomas of the gastrointestinal tract: A study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. Cancer 42: 693-707, 1978
- 15) Lymphoma Study Group: Combination chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide (Endoxan), prednisolone and adriamycin (VEPA) in advanced adult non-Hodgkin's lymphoid malignancies: Relation between T-cell or non-T-cell phenotype and response. Jpn J Clin Oncol 9: 397-406, 1979
- 16) 下山正徳, 吉田茂昭, 松江寛人ほか: 胃悪性リンパ腫の化学療法。胃と腸 16: 503-517, 1981
- 17) Skarin AT, Pinkus G, molony WC et al: Combination chemotherapy of advanced lymphocytic lymphoma. Importance of histologic classification in evaluating response. Cancer 34: 1023-1029, 1974
- 18) Jones SE, Grozea PN, Metz EN et al: Superiority of adriamycin-containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphoma. A southwest oncology group study. Cancer 43: 417-425, 1979
- 19) 竹中武昭, 近田千尋, 坂野輝夫ほか: 胃原発悪性リンパ腫の治療—他剤併用化学療法の意義を中心に—。日癌治療会誌 16: 1310-1316, 1981