

## 消化管原発悪性リンパ腫の予後因子に関する検討

国立呉病院外科

川口 学永 大口 善郎 萩野 信夫 真嶋 敏光  
越智 昭博 大下 征夫 小林春秋男 高尾 哲人

消化管原発悪性リンパ腫手術症例17例の予後因子および治療について検討した。

Naqviら<sup>2)</sup>の分類では5年生存率はI, II期(11例)74.1%, III, IV期(6例)33.3% ( $p < 0.05$ )であった。主にリンパ節転移、深達度によるNaqviら<sup>2)</sup>の分類は予後を推測する上で有効であった。深達度別ではse以上(9例)に比べssまで(7例)の3年生存率は良好であったが( $p < 0.05$ )、5年生存率ではssまでが低値を示した(有意差なし)。リンパ節転移別ではn<sub>2</sub>以上(10例)に比べn<sub>0</sub>n<sub>1</sub>(6例)の5年生存率が良好であった( $p < 0.05$ )。すなわち、深達度は短期の、リンパ節転移は長期の予後因子としての重要性が示唆された。術式別5年生存率は治癒切除群(8例)80.0%、非治癒切除群(9例)42.9% ( $p < 0.05$ )で、リンパ節郭清を含む根治術が必要と考えられた。術後補助化学療法施行群の5年生存率は74.0%で、非施行群の33.3%に比べ良好( $p < 0.05$ )で、生存期間でも有意の差がみられ( $p < 0.05$ )、術後補助化学療法の併用が重要と考えられた。

**Key words:** malignant lymphoma, gastrointestinal malignant lymphoma, prognostic factors

### はじめに

消化管原発悪性リンパ腫は消化管原発の悪性腫瘍の中では癌腫に次いで頻度が高い疾患であるが、癌腫とは病態も異なる。そのため今なお、治療方法の選択においては明確でない点もある。今回、当科にて経験した消化管原発悪性リンパ腫手術症例の病態、予後因子を分析し、その治療方針決定の一助とすべく検討したので報告する。

### 対象および方法

対象は1972年から1988年までの17年間に当科で経験した消化管原発悪性リンパ腫手術症例17例である。

病理学的検索はLSG (Lymphoma Study Group) 分類<sup>1)</sup>に従い、進行度については、Naqviら<sup>2)</sup>の分類に従いstage I~IV期とした(**Table 1**)。

年齢、性別：対象患者の年齢は35歳から78歳、平均は55.4歳で、30歳以上の各年代にほぼ均等に分布していた。また、男性10例、女性7例であった。

原発臓器：胃が14例と最も多く、小腸2例、大腸1例であった(**Table 2**)。胃における発生部位は胃癌取り扱い規約<sup>3)</sup>におけるM領域を中心とするものが9例と最も多く、次いでC領域4例、A領域1例であった。

**Table 1** Naqvi's criteria

Stage I	A tumor confined to a single focus in the gastrointestinal tract without nodal involvement.
Stage II	A tumor confined to a single focus in the gastrointestinal tract with nodal involvement without perforation or peritonitis.
Stage III	A tumor in the gastrointestinal tract invading adjacent structures such as pancreas, with or without free perforation or peritonitis.
Stage IV	A tumor arising in the gastrointestinal tract with distant metastases.

**Table 2** Distribution of primary lesion

Stomach	14	C	4
		M	9
		A	1
Small Intestine	2	Jejunum (multiple)	1
		Terminal Ileum	1
Large Intestine	1	Cecum	1
Total	17		

小腸では、空腸に多発性に発生したものが1例と回腸末端に発生したものが1例で、大腸では盲腸に発生したものが1例であった。

手術術式：手術は癌腫に準じた2群までのリンパ節郭清の施行を原則とした。胃では幽門側胃切除術を4例に、胃全摘、脾、膵体尾部合併切除術を7例に、噴門側胃切除、脾合併切除術を1例に施行した。2例は広範な他臓器浸潤とリンパ節転移のため試験開腹術に終わった。病変部位が小腸の1例には小腸切除術を、回盲部の2例には結腸右半切除術を施行した。

補助療法：化学療法は vincristine, cyclophosphamide, 6-mercaptopurine, predonine (VEMP)療法、最近では, adriamycin 加えた VEPA 療法を中心とする多剤併用療法を11例に施行した。また、放射線療法は3例に施行した。

なお、推計学的な検索は Kaplan-Meier 法を、化学療法法の延命効果の判定は生存期間を2群間で比較する generalized Wilcoxon 法を用いた。

結 果

進行度：stage I 3例, II 8例, III 5例, IV 1例であり、術式との関連では stage I~II の11例中、3例に治

癒切除術が施行され、stage III~IV の6例はすべて非治癒切除もしくは非切除に終わった。stage II で非切除に終わった1例は、病変がM領域を中心として周囲リンパ節と一塊となり、胃全体に広がっていたために切除不能と判断した症例である (Table 3)。

組織学的深達度：sm 1例, pm 1例, ss 5例, se 5例, sei 4例, 不明1例であった。

リンパ節転移：胃および大腸癌取扱い規約<sup>2)</sup>に従うと、n<sub>0</sub> 4例, n<sub>1</sub> 2例, n<sub>2</sub> 8例, n<sub>3</sub> 2例, 不明1例であった。

組織型：17例全例が non-Hodgkin's lymphoma の diffuse type であり、small cell 7例, medium cell 2例, large cell 6例, mixed cell 2例であった (Table 4)。

再発：再発は切除症例15例中6例(40%)に認め、再発部位は体表リンパ節4例, 肺1例, 全身の多発性転移1例であった。再発した6例中5例は再発後1年以内に死亡した。しかし、肺転移の1例はVEMP療法により完全緩解をしめし、6年経過した現在も再発の兆候を認めず生存中である (Fig. 1)。

予後：全症例の生存率は1年で81.6%、2年で74.8%、3年で68.0%、4年で68.0%、5年生存率は59.5%であった。原発臓器別5年生存率は、胃発生病例57.3%、腸管発生病例66.7%であった (Fig. 2)。

進行度分類<sup>2)</sup>別の検討では stage I~II (11例) の5年生存率は74.1%で、stage III~IV (6例) の33.3%に比べ予後が良好であった (p<0.05) (Fig. 3)。

リンパ節転移度について検討すると、絶対的治癒切

Table 3 Naqvi's stage and operative procedure

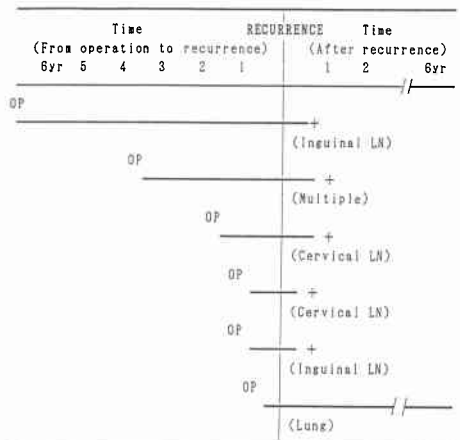
	Curative surgery	Non-curative surgery	Exploratory laparotomy	Total
Stage I	3			3
II	5	2	1	8
III		4	1	5
IV		1		1
Total	8	7	2	17

Table 4 Histologic type of tumor, according to LSG classification

LSG classification	
diff. small cell	7
diff. medium cell	2
diff. mixed	2
diff. large cell	6
fol. medium cell	0
fol. mixed	0
fol. large cell	0
pleomorphic	0
lymphoblastic	0
Burkitt's	0
Total	17

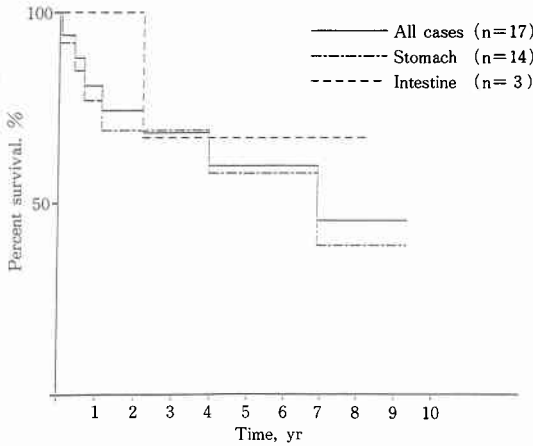
diff.: diffuse, foll.: follicular.

Fig. 1 Recurrent site and time after operation

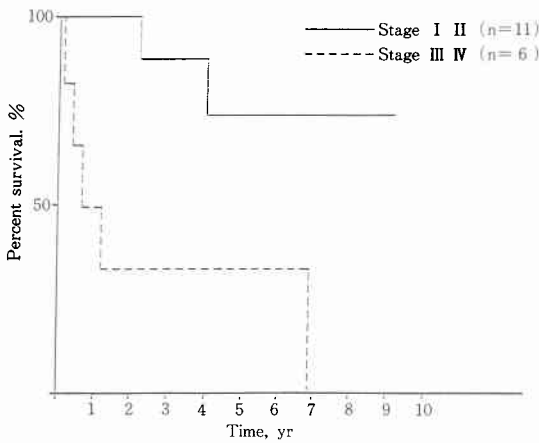


OP: Operation, +: Deth., (:): Recurrent site, LN: Lymph node.

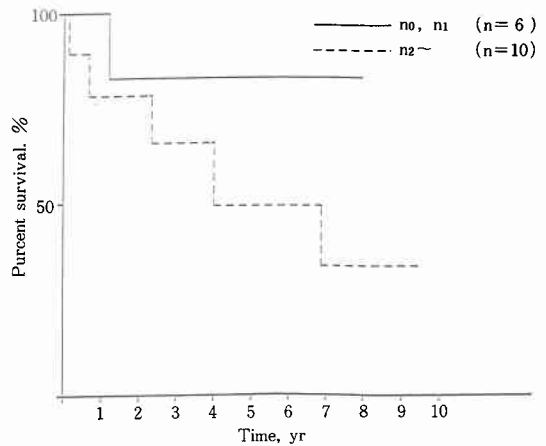
**Fig. 2** The survival curve in relation to primary lesion



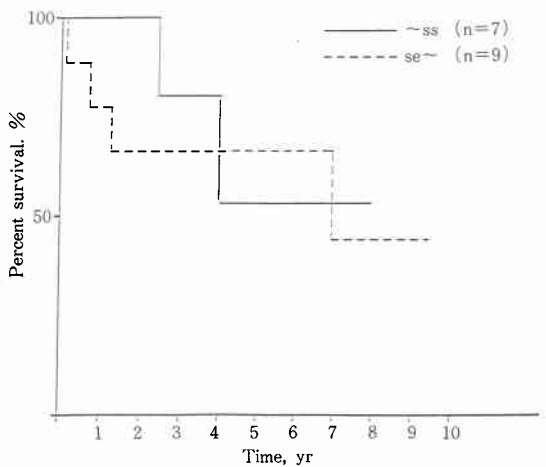
**Fig. 3** The survival curve in relation to Naqvi's stage



**Fig. 4** The survival curve in relation to lymph node metastasis



**Fig. 5** The survival curve in relation to invasiveness of the tumor



除が施行された  $n_0, n_1$  症例の 5 年生存率は 83.3% で、 $n_2$  以上の 5 年生存率の 49.2% に比べ予後良好であった ( $p < 0.05$ ) (Fig. 4).

深達度については m から ss までの症例の 3 年生存率は 80% で、se 以上の 66.7% に比べ予後良好であった ( $p < 0.05$ ). しかし、5 年生存率では ss までの症例では 53.3%、se 以上では 66.7% であり有意差は認めないものの、前者の方が低値を示した (Fig. 5).

組織型について、症例数より検討可能な diffuse small cell type (N=7) と diffuse large cell type (N=6) を比較すると前者の 5 年生存率は 68.7%、後者は 40.0% であったが、推計学的には有意差を認めなかった。

術式別に検討すると、治癒切除術の 8 例の 5 年生存率は 80.0% で、非治癒切除術の 7 例の 42.9% に比べ予後良好であった ( $p < 0.05$ ). また、非切除例は 2 例で、1 例は術後 5 か月で死亡し、1 例は術後 3 年 5 か月で生存中である (Fig. 6).

補助化学療法については、補助化学療法施行群の 5 年生存率は 74.0% であり、非施行群の 33.3% に比べ良好で (Fig. 7)、生存期間についても有意の差を認めた ( $p < 0.05$ ). さらに、非治癒切除、非切除症例では、非施行群は術後 1 年 2 か月までに全例死亡しているが、施行群での 5 年生存率は 80.0% であった (Fig. 8).

Fig. 6 The survival curve in relation to curability

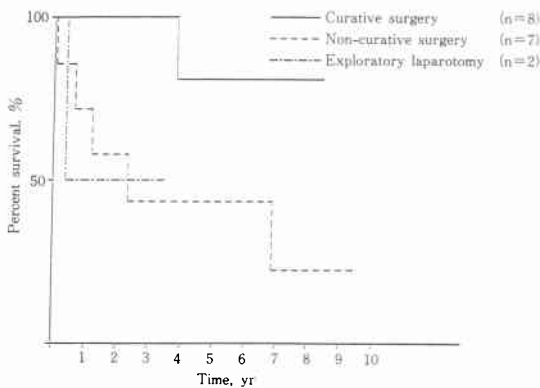
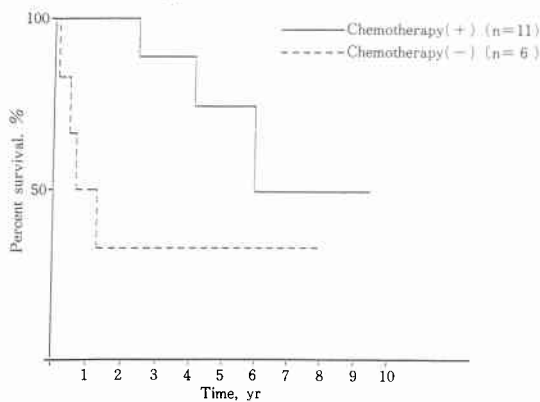


Fig. 7 The survival curve in relation to adjuvant chemotherapy



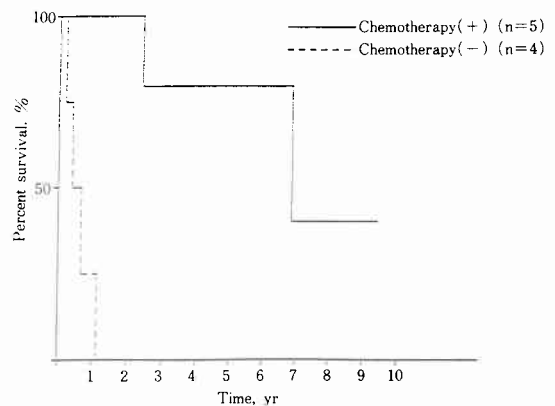
## 考 察

悪性リンパ腫は、リンパ細網系に発生する腫瘍であり、リンパ節原発とリンパ節外原発に分類される。後者は悪性リンパ腫全体の1/4~1/3を占め<sup>5)6)</sup>、Freemanら<sup>5)</sup>によるリンパ節外悪性リンパ腫1,467例の集計では、胃352例(23.6%)、腸管192例(13.1%)と報告されている。このようにリンパ節外悪性リンパ腫は消化管に比較的好発している。

一方、消化管悪性腫瘍における悪性リンパ腫の頻度は0.8~2.2%<sup>7)~10)</sup>とされている。難波ら<sup>7)</sup>の集計では胃悪性腫瘍における胃原発悪性リンパ腫の頻度は0.5%、同様に小腸では24.4%、大腸では0.3%であった。

悪性リンパ腫の予後を左右する因子として、1) 年齢、性別、2) 臓器、3) 進行度、4) 深達度、5) リンパ節侵襲、6) 組織型、7) 治療方法などが従来から重

Fig. 8 The survival curve of patients undergoing non-curative operation or exploratory laparotomy in relation to adjuvant chemotherapy



要とされてきた。これらの予後に関連する因子を分析するとともに治療方針について検討を加える。

本症の年齢分布については難波ら<sup>7)</sup>は本邦では40歳以後に多いのに対し、米国、イタリアではこれより若年者に多い傾向があったと報告している。しかし、最近の報告<sup>8)11)~14)</sup>では平均年齢が50~60歳で、年齢による差はなく、性別では男性に多いとされている。今回の集計でも同様の傾向を示した。

年齢、性別と予後に関しては、全身性の悪性リンパ腫を対象としたRosenbergら<sup>15)</sup>の報告では若年男性の予後が不良であるとしている。しかし、今回の集計では、症例数は少ないものの35歳の最年少例が生存しており、必ずしもRosenbergら<sup>15)</sup>の報告を支持するものではなかった。

消化管原発悪性リンパ腫における原発臓器の分布は胃が約50~60%と最も多く、ついで小腸、大腸の順であった<sup>7)11)17)18)</sup>。今回の集計においても胃が14例と最も多く、ついで小腸、大腸の順であった。原発臓器と予後に関しては、高橋ら<sup>8)</sup>やDragosicsら<sup>11)</sup>は腸管発生の例の不良な予後を報告しているが、Dragosicsら<sup>11)</sup>はこの不良な予後を腸管発生の例では進行度の進んだ症例が多いためとしている。一方、Freemanら<sup>5)</sup>や津森ら<sup>14)</sup>の報告では発生部位による予後の差は認めていない。今回の集計では胃発生の例が14例(82.4%)と大半を占め、推計学的な検索はできなかった。しかし、腸管発生の例3例中2例は5年以上生存しており、消化管原発悪性リンパ腫では原発臓器による予後の差はないものと考えている。

現在悪性リンパ腫の進行度分類には Ann Arbor 分類<sup>19)</sup>が一般的に用いられている。しかし、この分類は、リンパ節原発悪性リンパ腫を中心として考えられた分類であり、腫瘍の大きさ、深達度、リンパ節転移の程度が考慮されておらず、消化管原発例にそのまま適用するには問題がある<sup>20)21)</sup>。そのため今回われわれは Naqvi ら<sup>2)</sup>の研究による病期分類を用いた。Naqvi ら<sup>2)</sup>の報告では5年生存率がI期64%、II期42.1%、III期17.4%、IV期12.5%で、進行度が進むにつれて予後不良となるとしている。今回の集計でも Stage I, II 期の症例は Stage III, IV 期の症例に較べ推計学的に有意差をもって予後が良好であり、Naqvi ら<sup>2)</sup>の Stage 分類が予後を予測するうえで有意義であった。

深達度と予後の関連では Dragosics ら<sup>11)</sup>や Lim ら<sup>22)</sup>は深達度に応じ予後不良となると報告している。今回の集計では ss までの症例の3年生存率は se 以上の症例に較べ推計学的に有意の差をもって予後良好であったが、5年生存率では差がなかった。

リンパ節転移については、妹尾ら<sup>23)</sup>はリンパ節転移陽性例の不良な予後を報告している。今回の集計では完全なリンパ節郭清が行われた  $n_0, n_1$  の症例が  $n_2$  以上の症例に比し、3年生存率では差はないが、5年生存率では推計学的に有意の差をもって予後良好であった。

すなわち、 $n_1, ss$  までの症例の予後は比較的良好であり、深達度は短期の予後に影響する因子として、リンパ節転移は長期の予後に影響する因子として重要と考えられた。

腫瘍面積についても検討したが、予後との関連は認めず、妹尾ら<sup>23)</sup>の報告と一致した。

組織型については、消化管に発生する悪性リンパ腫は、non-Hodgkin's lymphoma が大部分を占め、LSG 分類における diffuse type が多いと報告されている<sup>8)11)12)23)</sup>。今回の集計でも全例が non-Hodgkin's lymphoma, diffuse type であった。また、組織型と予後の関連については種々の報告がなされており<sup>7)9)16)17)19)22)</sup>、自験例では Rappaport 分類の lymphocytic type に対応する diffuse small cell type と Rappaport 分類の histiocytic type に対応する diffuse large cell type の間には推計学的には予後の差を認めなかった。

治療については手術による治癒切除群の予後が非治癒切除、非切除群に比べ、良好であった。この点については最近の諸家の報告<sup>11)14)23)26)~29)</sup>と一致している。

すなわち、本疾患ではリンパ節転移も多く、癌に準じたリンパ節郭清を含む術式の選択が必要であり、また、治癒切除率を向上させるためには、早期発見に対する努力が重要と考える。

化学療法については、cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, predonine(CHOP), VEMP, VEPA などの多剤併用療法が行われ、その有効性が報告されている<sup>13)14)22)30)</sup>。われわれも VEMP 療法ならびに最近では adriamycin を加えた VEPA 療法を施行している。今回の集計全体でも化学療法施行群では明らかに非施行群に比べ予後良好であった。非治癒切除、非切除群においても同様の結果を得ており、補助化学療法の有効性が示唆された。再発例では全例に補助療法を施行したにもかかわらず、ほとんどの症例が再発後1年以内に死亡した。しかし、肺転移をきたした1例では VEMP 療法により6年後の現在も再発の徴候を認めておらず、化学療法の重要性を示す貴重な症例としてきわめて興味深い。放射線療法は再発症例2例と非切除例1例に施行した。非切除の1例では化学療法との併用ではあるが、3年5か月経過した現在も生存している。悪性リンパ腫では放射線に対する感受性が高く、その有効性が報告されている<sup>13)20)27)29)31)</sup>。自験例では、とくに非治癒切除、非切除例における局所療法としての放射線療法の重要性が示唆された。

## 文 献

- 1) Suchi T, Tajima K, Nanba K et al: Some problems on the histopathological diagnosis of non-Hodgkin's malignant lymphoma. Acta Pathol Jpn 29: 755-776, 1979
- 2) Naqvi MS, Burrows L, Kark AE: Lymphoma of the gastrointestinal tract: prognostic guides based on 162 cases. Ann Surg 170: 221-231, 1969
- 3) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約, 改訂第11版, 金原出版, 東京, 1985
- 4) 大腸癌研究会編: 大腸癌取り扱い規約, 改訂第4版, 金原出版, 東京, 1985
- 5) Freeman C, Berg JW, Cutler SJ: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 79: 252-260, 1972
- 6) Hellwig CA: Malignant lymphoma. The value of radical surgery in selected cases. Surg Gynecol Obstet 84: 950-985, 1974
- 7) 難波紘二, 板垣哲朗: 消化管の悪性リンパ腫, 癌の臨 27: 716-720, 1981

- 8) 高橋日出雄, 穴沢貞夫, 東郷美元ほか: 消化管悪性リンパ腫の臨床病理と予後因子に関する検討. 日消外会誌 20: 2741-2745, 1987
- 9) Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn D et al: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: A review of 100 cases. *Ann Surg* 170: 232-238, 1969
- 10) Contreary K, Nance FC, Becker WF: Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 191: 583-598, 1980
- 11) Dragosics B, Bauer P, Radaszkiewicz T: Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 55: 1060-1073, 1985
- 12) Ravaioli A, Amadori M, Faedi M et al: Primary gastric lymphoma: A review of 45 cases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 1461-1465, 1986
- 13) Jones RE, Willis S, Innes DJ et al: Primary gastric lymphoma. *Am J Surg* 155: 118-123, 1988
- 14) 津森孝生, 中尾量保, 宮如正彦ほか: 悪性リンパ腫の予後因子に関する検討. 日消外会誌 18: 2137-2140, 1985
- 15) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B et al: Lymphoseccoma: A review of 1269 cases. *Medicine* 40: 31-84, 1961
- 16) Brady LW: Malignant Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Radiology* 137: 291-298, 1980
- 17) Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF: Lymphomas of the gastro intestinal tract. *Cancer* 42: 693-707, 1978
- 18) 中村恭一, 菅野晴夫, 熊倉賢二ほか: 消化管の悪性リンパ腫. 胃と腸 8: 177-186, 1973
- 19) Carbone PP, Kaplan HS, Maschhoff K et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860-1861, 1971
- 20) Weingrad DN, Decosse JJ, Sherlock P et al: Primary gastrointestinal lymphoma. *Cancer* 49: 1258-1265, 1982
- 21) Brocks JJ, Enterline HT: Primary gastric lymphoma. *Cancer* 51: 701-711, 1983
- 22) Lim FE, Hartman AS, Tna EGC et al: Factors in the prognosis of gastric lymphoma. *Cancer* 39: 1715-1720, 1977
- 23) 妹尾恭一, 広田映五, 小松正伸ほか: 胃原発性悪性リンパ腫32例の臨床病理学的研究. 癌の臨 26: 537-547, 1980
- 24) 相羽恵介: 悪性リンパ腫消化管病変に関する研究. 慈恵医大誌 98: 1090-1110, 1983
- 25) 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
- 26) 高木國夫, 山本英昭, 岸本秀雄ほか: 胃悪性リンパ腫の手術的治療と成績. 胃と腸 16: 493-501, 1981
- 27) Hockey MS, Powell J, Crocker J et al: Primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 74: 483-487, 1987
- 28) Azab MB, Henry-Amar M, Rougier P et al: Prognostic factors in primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 64: 1208-1217, 1989
- 29) Rosen CB, van Heerden JA, Martin JK et al: Is an aggressive surgical approach to the patient with gastric lymphoma warranted? *Ann Surg* 205: 634-640, 1987
- 30) 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
- 31) Jones RE, Willis S, Innes DJ et al: Primary gastric lymphoma. *Am J Surg* 155: 118-122, 1988

### A Study of the Prognostic Factors of Primary Gastrointestinal Malignant Lymphoma

Takanori Kawaguchi, Yoshiro Oguchi, Nobuo Ogino, Toshimitsu Majima, Akihiro Ochi,  
Yukio Oshita, Suzuo Kobayashi and Tetsuto Takao  
Department of Surgery, Kure National Hospital

The prognostic factors of primary malignant lymphoma of the gastrointestinal (GI) tract were analyzed in 17 operated patients with using Naqvi's classification that is mainly based on lymph node involvement and depth of tumor invasion. The group of earlier clinical stages, or stage-I and -II (n=11), had 74.1% of 5 year survival rate, while advanced groups, or stage-III and -IV (n=6), had 33.3% (p<0.05). It is therefore indicated that lymph node involvement more than n<sub>2</sub> and tumor exposure to the serosal surface were probably definitive prognostic factors. The groups of curative and non-curative operation had 80.0% (n=8) and 42.9% (n=9) of 5 year survival, respectively. The groups with and without adjuvant chemotherapy had 74.0% (n=11) and 33.3% (n=6) of 5 year survival,

respectively. As indicated above, curability of operation and adjuvant chemotherapy also significantly influenced on the prognosis. The present study suggested that Naqvi's classification is a useful tool to predict the prognosis of the primary malignant lymphoma of the GI tract.

**Reprint requests:** Tetsuo Takao Department of Surgery, Kure National Hospital  
3-1 Aoyama-cho, Kure, 737 JAPAN

---