

胃悪性リンパ腫の治療方針

愛知県がんセンター消化器外科

紀藤 毅 小寺 泰弘 山村 義孝
 清水 泰博 鳥井 彰人 平井 孝
 安井 健三 森本 剛史 加藤 知行

過去31年間に経験した胃悪性リンパ腫は119例であり、これらを手術単独群, 集学的治療群, 非手術群に分けた。手術単独群は, 早期群, 進行群, MALT リンパ腫群に亜分類した。全例に対し, D₂リンパ節郭清を原則とした。早期群10例のうち1例にリンパ節転移がみられたが, 全例5年以上生存した。進行群のなかで治癒切除25例のリンパ節転移率は72.0%, 全摘が7例, 5生率は75.0%であった。MALT リンパ腫36例のリンパ節転移率44.4%, 全摘が28例, 5生率は91.6%であった。手術のみでは治癒し難いと考えられた集学的治療26例の5生率は64.0%であった。非手術群8例のうち1例が化学療法のみで6年生存した。胃悪性リンパ腫に対して適切な手術, 症例を選んだ合併療法によって, 優れた治療成績が得られると考えられた。

Key words: gastric lymphoma, treatment strategy of gastric lymphoma, lymph node metastasis of gastric lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, multidisciplinary treatment of gastric lymphoma

I. はじめに

胃悪性リンパ腫に関して多くの研究発表がみられるが, 少ない症例数のものであったり, 多施設共同研究であるなどから, 定まった知見が得られていないように思われる。われわれの今回の研究は, 悪性リンパ腫研究の変遷にそって検討したものであり, この研究結果に基づき, 胃悪性リンパ腫に対するわれわれの治療方針をのべる。

II. 対象および方法

1965年から1995年までの31年間に当院外科で扱った胃悪性腫瘍6,165例の内訳は, 癌が6,019例と大部分を占めており, 悪性リンパ腫119例(1.9%), 平滑筋肉腫27例であった。

研究対象とした119例を, 手術のみで治療した手術単独群(85例), 集学的治療を行った集学的治療群(26例), 手術適応がないと判断した非手術群(8例)の3群に分けた。手術単独群はさらにリンパ腫細胞の浸潤がsm(粘膜下層)までで病変が局限しているものを早期群, mp(固有筋層)以上のものを進行群, および mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma(以下, MALT

リンパ腫)の3群に亜分類した (Table 1)。

全例の消息が判明しており, 生存率の算出は手術後1か月以内の死亡例を除き, Kaplan Meier 法によった。stageはAnn Arbor分類¹⁾に, 記載用語は胃癌取り扱い規約に従った。

III. 結果

1. 早期群

MALT リンパ腫を除く深達度smまでの症例が10例みられた。肉眼型は均一ではなく, しいて胃癌の肉

Table 1 Primary gastric lymphoma 1965-1995

1. Surgery alone	85
Early lymphoma	10
Advanced lymphoma	39
MALT lymphoma	36
2. Multidisciplinary treatment ¹⁾	26
3. Non-surgery ²⁾	8
Total	119³⁾

- All 26cases in this category underwent gastrectomy as a part of multidisciplinary treatment
- 4 of these 8cases underwent chemotherapy white the other 4 received no treatment
- 119 gastric lymphomas in this study amount to 1.9% of all 6165 gastric malignancies

<1997年9月9日受理>別刷請求先: 紀藤 毅
 〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1 愛知県がんセンター消化器外科

Table 2 Stage and histology of early gastric lymphoma

Stage		Histology	
I E	9	Diffuse, mixed type	1
II E	1	Diffuse, large cell type	7
		Unclassified	2
Total	10		10

Early lymphoma : Tumor invasion limited to the mucosa and submucosa

Stage : Ann Arbor classification

Histology : Japanese LSG classification

Survivors : 10

Table 3 Advanced gastric lymphoma treated with surgery alone (%)

Curative resection	25(64.2)
Non-curative resection	7(17.9)
Non-resection	7(17.9)
Total	39(100.0)

Advanced lymphoma : Tumor invasion extending to the muscular layer and beyond

眼分類に従うと、早期型が7例、進行型が3例であった。しかし、いずれの症例も病巣の辺縁、中心部の所見は胃癌とかなり違った悪性リンパ腫に特徴的なものであった。

全例にD₂のリンパ節郭清を行い、第1群リンパ節転移が1例にみられた。したがって、Ann Arbor分類によるstageは、IEが9例、IIEが1例であった。3例に全摘を行った。LSG分類²⁾による組織型は、びまん性リンパ腫大細胞型が7例ともっとも多く、その他びまん性リンパ腫混合型1例、分類不能2例であった(**Table 2**)。10例全例が再発なく5年以上生存した。

2. 進行群

MALTリンパ腫を除く深達度mp以上で手術単独による治療例は39例であり、このうち治癒切除25例(64.2%)、非治癒切除7例、非切除7例であった(**Table 3**)。治癒切除25例の深達度別内訳は、mp 6例、ss 8例、se 10例、si 1例であった(**Table 4**)。

D₂以上のリンパ節郭清を原則としており、治癒切除例のstageは、IE 7例(28.0%)、IIE 18例(72.0%)であった。すなわち、72%の症例において胃所屬リンパ節に転移がみられた。また、全摘は7例であった。組織型はびまん性リンパ腫大細胞型が15例ともっとも多く、ついでびまん性リンパ腫混合型が8例であった

Table 4 Depth of invasion in advanced gastric lymphoma treated with curative surgery

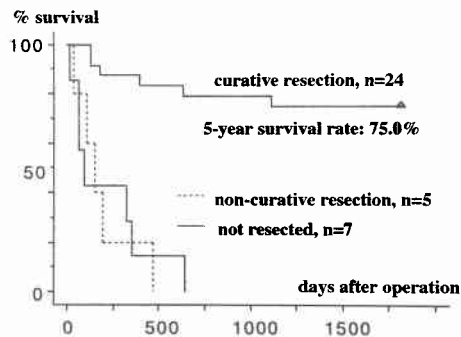
Muscularis propria	6
Subserosa	8
Exposed serosa	10
Invasion of adjacent organs	1
Total	25

Table 5 Stage and histology of advanced gastric lymphoma treated with curative surgery (%)

Stage		Histology	
I E	7(28.0)	Diffuse, small cell type	1
II E	18(72.0)	Diffuse, medium-sized cell type	1
		Diffuse, mixed type	8
		Diffuse, large cell type	15(60.0)
Total	25(100.0)		25

Stage: Ann Arbor classification, Histology: Japanese LSG classification

Fig. 1 Cumulative survival rate for advanced gastric lymphoma



(**Table 5**)。

生存率をみると、治癒切除例では5生率が75.0%であったが、非治癒切除例、非切除例は、手術後短期間に全例死亡した(**Fig. 1**)。なお、治癒切除25例のうち再発死亡は5例であった。

3. MALTリンパ腫

Isaacsonらが提唱するMALTリンパ腫が36例みられた。深達度は、sm 29例(80.6%)、mp 5例(13.9%)、ss 2例(5.5%)であった(**Table 6**)。

リンパ節転移が16例(44.4%)にみられ、16例のうち7例が第2群リンパ節転移であった。腫瘍径の大きい症例が多く、その中央値は19.0cmであった(**Table**

Table 6 Depth of invasion in MALT lymphoma (%)

Submucosa	29 (80.6)
Muscularis propria	5 (13.9)
Subserosa	2 (5.5)
Total	36(100.0)

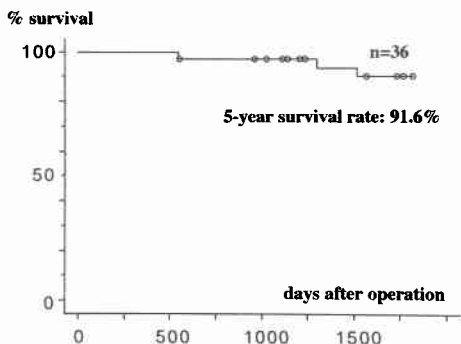
Table 7 Stage and tumor size in MALT lymphoma

Stage(%)		Size(cm)	
I E	20(55.6)	<10	3
II E	16(44.4)	<15	8
		<20	12
		≥20	13
Total	36(100.0)		36

Median diameter : 19cm

Stage : Ann Arbor classification

Fig. 2 Cumulative survival rate for MALT lymphoma



7).

再発例は1例のみであり、5生率は91.6%であった (Fig. 2).

4. 集学的治療群

手術単独群における非治癒切除例、非切除例の予後がきわめて不良であったため、これらの症例を対象に手術に化学療法あるいは放射線療法を併用する集学的治療を導入した。化学療法はVEPA (Vincristine, cyclophosphamide, adriamycin, prednisolone)療法あるいはCHOP療法を行った。CHOP療法は、米国のSouthern West Oncology Group (SWOG)が開発したものであり、薬剤の組み合わせはVEPA療法と同じであるが薬剤量がやや多くなっている。

手術前治療が14例、手術後治療が12例であった。手

Table 8 Multidisciplinary treatment of gastric lymphoma

	Before surgery	After surgery
Chemotherapy	9	12
Radiotherapy	3	—
Chemotherapy+Radiotherapy	2	—
Total	14*	12

*Resected specimens were tumor-negative in 7 of the 14 patients with pre-surgery treatment

Table 9 Stage of gastric lymphoma treated with multidisciplinary treatment

IE	1
IIE	16
III or IV	8
unknown	1
Total	26

Stage : Ann Arbor classification

術前治療方法は、化学療法のみ9例、放射線療法のみ3例、化学療法と放射線療法の組み合わせ2例であり、これらの全例に手術後も化学療法を追加した。手術所見によって再発の可能性が高いと判断された12例に手術後化学療法を行った (Table 8)。なお、手術前に治療した14例のうち7例において、切除標本に腫瘍細胞がみられなかった。

集学的治療を行った26例のstageはIIE 16例、IIIあるいはIV 8例、IE 1例、不明1例であった。これら26例のなかに、バーキット型リンパ腫が1例、成人T細胞リンパ腫が1例みられた (Table 9)。

集学的治療群の生存率を示した (Fig. 3)。5生率は64.0%であった。

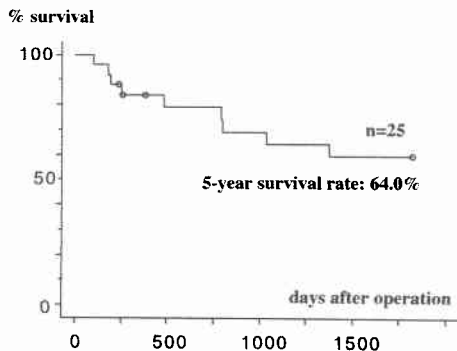
5. 非手術群

非手術群は8例であり、大部分古い症例で占められており切除不能と判断して手術を断念した。このなかで、86歳の高齢であることと、リンパ腫の浸潤が十二指腸におよんでいたために化学療法のみを行った1例が6年生存している。

IV. 考 察

Economopoulosら³⁾は、胃悪性リンパ腫に対して適切な治療法が確立しないのは、①症例数が少ない、②retrospective studyである、③組織分類が一定しない、④stage分類が一定しない、⑤治療法が一定しない

Fig. 3 Cumulative survival rate for primary gastric lymphoma treated with multidisciplinary treatment



からであるとのべている。また, Mittal ら⁴⁾は, 胃悪性リンパ腫について natural history の理解に乏しいとしている。

最近になって, Isaacson ら^{5)~7)}により mucosa-associated lymphoid tissue (以下, MALT と略記) に由来する悪性リンパ腫の概念が提唱され, pseudolymphoma, 胃では reactive lymphoreticular hyperplasia (RLH) と呼ばれていた病変は, MALT リンパ腫にほかならないと考えられるようになっている。

1. 手術単独による治療

1) 早期リンパ腫

深達度 sm までで病変が限局しているものを, 早期リンパ腫と規定し検討した。MALT リンパ腫にも sm までのものが多くみられるが, これらは別に扱った。

対象症例10例に D₂のリンパ節郭清を行い, 1例に第1群リンパ節転移を認めたが全例生存中である。早期限局リンパ腫に対しては, リンパ節郭清をとまなう胃切除が必要であるが, 適切な切除範囲, リンパ節郭清程度に関してなお症例を蓄積し結論を出したいと考えている。現時点では, 全摘は必ずしも必要でないように思われる。

2) 進行リンパ腫

治癒切除が可能であった症例の治療成績は癌と比べて良好であったが, 非治癒切除, 非切除例の予後はきわめて不良であった。北村ら⁸⁾も, 進行例であっても治癒切除が可能であれば, 治療成績は良好であるとしている。集学的治療には, 後述するような合併症が発生する可能性があるため, 手術のみによって治癒せしめようする症例の適応を決める必要がある。現時点での治

癒切除に対する手術方針は, D₂以上のリンパ節郭清を行い, 症例を選んで全摘をすることになっている。第2群以上のリンパ節に転移がある場合は集学的治療が必要と思われる。

3) MALT リンパ腫

当院臨床検査部では, 術前未治療であった症例について, LSG 分類に従い診断するとともに, MALT リンパ腫の病理組織学的所見の有無に主眼をおき4型に分類している⁹⁾。病変が MALT リンパ腫のみからなるものを I 型, MALT リンパ腫を主体としその一部に大型異型リンパ系細胞の集簇からなる高悪性度病変の胞巣をとまなうものを II 型, 高悪性度病変を主体としその粘膜表層部, 主病変周辺あるいは離れた一部に MALT リンパ腫をとまなうものを III 型, 高悪性度病変のみからなるものを IV 型と規定した。この検討から I 型から II 型, II 型から III 型へと悪性転化が考えられるとしている。そして IV 型を除く胃悪性リンパ腫は MALT リンパ腫であるのかは, 興味深い研究課題である。われわれは, I 型と II 型を MALT リンパ腫として扱っている。

わが国において従来から中村ら¹⁰⁾によって提唱されている RLH の多くは MALT リンパ腫であると考えられるようになっている。悪性の RLH が存在する, RLH が悪性化するなどの報告がみられるが, MALT リンパ腫の立場から RLH を考察すれば, このような議論の必要はなくなると考えられる。

MALT リンパ腫の細胞は homing の性質によって胃から離れて胃に戻ってきたのち腫瘍化するため, 遠隔に転移しにくく長期間胃および所属リンパ節にとどまっており, 治療成績がよいとする説⁷⁾がみられる。この説に従えば, リンパ腫細胞がひろく散在性に浸潤していることも理解できるように思われる。腫瘍径が大きく, リンパ節転移率も高いが, 切除範囲, リンパ節郭清が適切であれば予後が良好であることも納得できる。腫瘍細胞の浸潤が肉眼的に認識しうる病変をこえてひろくおよんでいることがあるので, 胃全摘が原則であると考えられる。また, 2群リンパ節への転移がみられるので, D₂のリンパ節郭清が必要である。

一方, 切除断端に腫瘍細胞が遺残したため再発死亡した症例, また, 粘膜表層部の生検診断は MALT リンパ腫であったが, 深層部は高悪性度の病変であり手術時腹部大動脈周囲リンパ節に多数の転移を認めた症例(この症例は集学的治療群に含めた)を経験しており, MALT リンパ腫の治療方針を決める上でなお問題点

は多い。

近年, *helicobacter pylori* の感染と MALT リンパ腫との関連が研究され¹¹⁾, 除菌によって粘膜面の病変が軽微となる, 腫瘍細胞が陰性化するなどの報告がみられる。このことについても, 今後の研究課題である。

2. 集学的治療

手術単独群のなかで非治癒切除例, 非切除例の予後がきわめて不良であったため, これらの症例を対象に集学的治療を導入し, 報告してきた¹²⁾。竹中ら¹³⁾も胃悪性リンパ腫治療において手術, 化学療法を含めた計画的な治療が重要であるとしている。

欧米の報告をみると, Rackner ら¹⁴⁾, Schwarz ら¹⁵⁾は胃悪性リンパ腫の集学的治療において胃切除は重要な役割を果たしているとしている。一方, Maor ら¹⁶⁾は, 化学療法のみで優れた結果が得られるので手術は必要ないとしている。しかし, Maor らの報告のなかに, 再発例, 化学療法関連死亡例, 化学療法無効のため手術が必要であった例, 瘻痕狭窄のため手術が必要であった例がみられる。手術をぬきにして胃悪性リンパ腫の治療は成立しないように思われる。

われわれは, 1976年来集学的治療を行ってきており, この経験から胃悪性リンパ腫に対する集学的治療の原則を次のように考えている。

①手術を優先し, 積極的に切除する。腫瘍の遺残がみられても切除をめざす。しかし, 切除不能と判断した場合には, 化学療法後に切除することにして, 手術操作を加えないで閉腹する。②切除可能な症例には, 術前治療は行わない。術前治療によって切除標本に腫瘍細胞が消失している場合もみられ, 手術後の治療方針を決める上で必要な所見が得られなくなるからである。手術の結果, 再発の可能性が高いと考えられる症例, 非治癒切除例には術後治療を行う。③腫瘍の進行程度により切除が不可能な場合には, 切除を目標に術前治療を行う。術前治療として, VEPA 療法を中心に 2~3クール行う。これらの症例の多くは弾性のある巨大腫瘍が触知され, 化学療法によって日毎腫瘍の縮小を確認することができる。この腹部所見と画像検査によって, 切除の可能性を判断する。化学療法の効果が持続しておりかつ化学療法の副作用が回復する時期を手術日として選ぶことが重要である。術前治療の合併症として, 抗腫瘍効果のため腫瘍部が欠損し穿孔性腹膜炎のため死亡した 1 例, 腫瘍部の瘻痕性狭窄をきたした 2 例を経験しており, 術前治療による合併症を念頭に入れておくことが重要である。④化学療法, 放

射線療法は, 十分な知識を持った医師が行う。胃悪性リンパ腫は, 集学的治療がもっとも期待できる腫瘍である。

手術単独で治療した進行例の遠隔成績は良好であったので, 進行例全例が集学的治療の対象にはならないと考えられる。また, 検討例のなかで切除標本に腫瘍細胞が存在しなかった症例がみられており, 胃悪性リンパ腫には手術が必要でないとする意見もみられるようになってきている。現時点での集学的治療の対象は, 非治癒切除例, 非切除例, 第 2 群以上のリンパ節転移例と考えている。

3. 非手術

非手術例の予後は不良であったが, 大部分が悪性リンパ腫の化学療法が確立していなかった時期の古い症例で占められている。これらの症例のなかに, 現在の集学的治療によって治癒せしめた症例が存在した可能性が考えられる。高齢であり切除不能であった 1 例が化学療法のみで 6 年生存している。集学的治療の項でもふれたが, 現在までの知見のみで胃悪性リンパ腫に対する手術の役割を否定することはできないように思われる。

胃悪性リンパ腫に対して適切な治療法の選択によって優れた遠隔成績が得られるが, 適切な治療方法とは何かについてなお問題点が多い。なおいっそうの研究が必要であろう。

文 献

- 1) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K et al: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860-1861, 1971
- 2) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳厚ほか: 非ホジキンリンパ腫病理組織診断の問題点・新分類の提案. *最新医* 34: 2049-2062, 1979
- 3) Economopoulos T, Alexopoulos C, Stathakis N et al: Primary gastric lymphoma: The experience of a General Hospital. *Br J Cancer* 52: 391-397, 1985
- 4) Mittal B, Wasserman TH, Griffith RC: Non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 78: 780-787, 1983
- 5) Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue--A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416, 1983
- 6) Myhre MJ, Isaacson PG: Primary B-cell gastric lymphoma--A reassessment of its histogenesis. *J Pathol* 152: 1-11, 1987

- 7) Isaacson PG, Spencer J: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 11: 445-462, 1987
- 8) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫ほか: 胃悪性リンパ腫に対する外科的治療および術後補助化学療法. *日消外会誌* 23: 2215-2220, 1990
- 9) 林香予子, 本告 匡, 中村栄男ほか: 胃原発悪性リンパ腫の病理組織学的ならびに臨床病理学的検討. *日消病会誌* 90: 2985-2998, 1993
- 10) 中村恭一, 喜納 勇: 胃悪性リンパ腫とまぎらわしい病変—いわゆるリンパ細胞網細胞増生. 消化管の病理と生検組織診断. 医学書院, 東京, 1980, p162-175
- 11) 中村常哉, 鈴木隆史, 小林世美ほか: 胃 MALT リンパ腫と *Helicobacter pylori* 感染との関連に関する研究. *Gastroenterol Endosc* 38: 1488-1498, 1996
- 12) 紀藤 毅, 中里博昭, 宮石成一ほか: 胃悪性リンパ腫に対する集学的治療. *外科* 49: 587-592, 1987
- 13) 竹中武昭, 下山正徳: 胃悪性リンパ腫の化学療法. *消外* 16: 1409-1416, 1993
- 14) Rackner VL, Thirlby RC, Ryan JA: Role of surgery in multimodality therapy for gastrointestinal lymphoma. *Am J Surg* 161: 570-575, 1991
- 15) Schwarz RJ, Conners JM, Schmidt N: Diagnosis and management of stage IE and stage IIE gastric lymphoma. *Am J Surg* 165: 561-565, 1993
- 16) Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM et al: Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 8: 266-271, 1990

Treatment Strategy for Primary Gastric Lymphoma

Tsuyoshi Kito, Yasuhiro Kodera, Yoshitaka Yamamura, Yasuhiro Shimizu,
Akihito Torii, Takashi Hirai, Kenzo Yasui,
Takeshi Morimoto and Tomoyuki Kato
Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital

Over the past 31 years, 119 patients with primary gastric lymphoma were treated at Aichi Cancer Center Hospital. Clinicopathological features and survival data of these patients were analyzed. The patients were stratified into three groups: those treated with surgery alone, those given multimodal therapy, and those treated without surgery. The 5-year survival rate for the 26 patients receiving multimodal therapy was 64.0%. Of the 8 patients treated without surgery, one survived for 6 years with chemotherapy alone. The patients treated with surgery alone were further stratified into three categories; early disease, advanced disease, and mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. The standard surgical procedure throughout has been D2 dissection. All 10 patients belonging to the early disease group have survived for over 5 years to date, including a case with nodal metastasis. Of the patients belonging to the advanced disease group, 25 underwent curative resections, 7 of which were total gastrectomies. Nodal metastasis was observed in 72.0% of the 25 patients, and the 5-year survival rate was 75.0%. Of the 36 patients belonging to the MALT lymphoma group, 28 were treated with total gastrectomy. Nodal metastasis was found in 44.4%, and the 5-year survival rate was 91.6%. Adequate surgery, supplemented with multidisciplinary therapy where appropriate, has led to excellent treatment results for primary gastric lymphoma.

Reprint requests: Tsuyoshi Kito Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center
1-1 Kanokoden, Chikusa-ku, Nagoya, 464 JAPAN