当科における non-Hodgkin 悪性リンパ腫の臨床統計

鶴田 至宏・田中 治・宮原 裕
兵 行和・松永 喬

Review of Non-Hodgkin Lymphomas

Yoshihiro Tsuruta, Osamu Tanaka, Hiroshi Miyahara,
Yukikazu Hyo and Takashi Matsunaga
(Nara Medical University)

The clinical, histological and prognostic features of 36 patients with non-Hodgkin lymphomas treated in the Nara Medical University hospital between January, 1982 and June, 1988 were reviewed.

Twenty one patients were male and 15 were female. The age range was from 11 to 79 years of age and had a peak in the seventies. In our clinic, elderly patients were dominant and could not be treated by intensive chemotherapy. According to the stage distribution for Ann Arbor classification, 12 cases were stage I, 15 were stage II, 6 were stage III and 2 were stage IV. Stage I and stage II accounted for 75%. Five-year survival showed 92% in stage I, 47% in stage II, 0% in stage III and IV and 52% in all cases. By site grouping, 21 cases were Waldeyer's ring, 7 were nodal and 8 were extranodal except for Waldeyer's ring. Waldeyer's ring was the most common site of extranodal lymphomas, these tumors adopting more favorable courses. Histologically, these cases were categorized according to the working formulation. Three cases were low grade, 26 were intermediate grade and 3 were high grade. The 5-year survival rate was 67% with low grade, 55% with intermediate grade and 0% with high grade.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, malignant lymphoma, clinical statistical study

はじめに

頭頸部初発 non-Hodgkin 悪性リンパ腫は、放射線による優れた局所制御にもかかわらず、遠隔部位に再燃する症例を見ることがあり、近年ではⅠ期、Ⅱ期のような早期例に対しても化学療法を併用する趨勢にある。しかし化学療法施行例の長期生存例では、不妊や二次発癌の問題も示唆されており¹⁾²⁾、不必要な過剰治療は避けなければならない。そこで今回われわれは

当科での治療成績を臨床的に検討し、治療の問題点と、とくに予後を左右する病理組織学的な因子について検討した。

対象および治療法

1982年1月から1988年6月までの6年6ヶ月の間に当科で加療を行った、頭頸部初発 non-Hodgkin 悪性リンパ腫新鮮例36例を対象とした。病期は初回治療開始時の病巣の広がりにより、Ann Arbor 分類³⁾に従って決定した。全例

試験開腹は行われず、すべて臨床病期である。病期決定のために施行した検査は ^{67}Ga シンチ、骨シンチ、腹部超音波検査、上部消化管造影、骨髓穿刺、CT 検査であった。病理組織分類は Working Formulation 分類に従って行った。治療法は I 期症例にはコバルト放射線治療単独で 40~50 Gy を、また1984年以降では照射後に単剤（主に cyclophosphamide）もしくは多剤（CAP, VEMP 療法など）による化学療法を施行した例もあった。II 期症例には放射線治療 40~50 Gy 先行で多剤併用の化学療法を加えた。III, IV 期症例では主として多剤併用による化学療法が施行され、放射線は局所的に併用された。

結 果

1. 部位別発生頻度

頸部リンパ節初発が7例、Waldeyer 輪初発が21例（口蓋扁桃13例、上咽頭5例、舌根3例）、頸部リンパ節外初発が8例（鼻副鼻腔5例、甲状腺2例、耳下腺1例）であった。性別では男性21例、女性15例であった。年齢分布は11歳から79歳におよび、性別年齢分布は図1に示した

表1 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の初発部位別の病期分類

	Stage I	II	III	IV
頸部リンパ節初発	3例		3	1
Waldeyer 輪初発	5	13	3	
Waldeyer 輪以外の節外初発	4	2		1

ごとく50歳以上の発症が多く、発症のピークは男女共に70歳代であった。年齢中央値は男性59歳、女性72歳で、全体では62歳であった。

2. 病期分類

病期分類は35例に可能であり、I 期12例、II 期15例、III 期6例、IV 期2例であった。

病期分類と初発部位の関係は表1に示したごとくで、頸部リンパ節初発ではIII, IV 期が、それ以外では比較的早期例の占める割合が多かった。

病期分類と年齢分布の関係は表2に示したごとくで、早期例はいずれの年齢層にも発症していたが、III 期では6例中5例が70歳代に発症していた。

3. 病理組織学的分類

retrospective に検討可能な32例について病理組織学的分類を行った（表3）。low grade 3例、intermediate grade 26例、high grade 3例であり、intermediate grade が81%を占めた。

図1 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の性別年齢分布

表2 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の年齢別の病期分剝および粗生存率

	例数	Stage I	II	III	IV	粗生存率
0~9歳						
10~19歳	2		2			100%
20~29歳						
30~39歳	2	2				100%
40~49歳	4	1	3			75%
50~59歳	8	1	4	1	2	25%
60~69歳	7	3	4			57%
70~79歳	12	5	2	5		50%
80~89歳						

またこれらの内, M. L. diffuse mixed small and large cell 9 例, M. L. diffuse large cell 15 例と, この 2 type で大部分を占めていた. 32 例の内, follicular type は 1 例にすぎなかった.

4. 治療成績

図 2 に Kaplan Meier 法による治療症例の病期別 5 年生存率を示した. I 期では 92%, II 期では 47%, III, IV 期では 1 年以上の生存者はいなかった. I 期と II 期, II 期と III・IV 期それぞれの間に 1% 以下の危険率で有意差が認められた. 病期は病勢の広がりを出すため, 当然予後と密接な関係であった. 全体の 5 年生存率は 52% であった.

図 3 に初発部位別の生存率を示した. 各初発部位にも予後の差が認められており, Waldeyer

輪初発では 65%, 節外発症例・頸部リンパ節初発では 42% と, Waldeyer 輪初発例では予後は良好であった.

図 4 に病理組織分類別の生存率を示した. low, intermediate, high grade と組織悪性度の順に予後は不良となっていたが, 例数に極端な差があるため有意差は認められなかった.

図 5 に男女別の生存率を示した. 男性では女性に比べて予後は不良であったが, 有意差は認めなかった.

年齢別の粗生存率を表 2 に示したが, われわれの施設では 50 歳代の治療成績が 25% ともっとも不良であり, 70 歳代は 50% の 5 年粗生存率であった.

表 3 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の病理組織分類
(Working Formulation 分類)

Low Grade	A. ML, small lymphocytic SL	2 例
	B. ML, foll. small cleaved FSC	1 例
	C. ML, foll. mixed FM	
Intermediate Grade	D. ML, foll. large cell FL	
	E. ML, diff. small cleaved DSC	2 例
	F. ML, diff. mixed DM	9 例
	G. ML, diff. large cell DL	15 例
High Grade	H. ML, large cell, immunoblastic IBL	2 例
	I. ML, lymphoblastic LBL	1 例
	J. ML, small non-cleaved SNC	

不明 4 例

図 2 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の病期別生存率曲線

図 3 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の初発部位別生存率曲線

考 察

Non-Hodgkin 悪性リンパ腫については多数の研究成果が報告されているのにもかかわらず、未だに病期分類について普遍的なものがなく、UICC の TNM 分類⁴⁾にも記載されていない。これは同じ悪性リンパ腫とされる Hodgkin 病が腫瘍の発生部位や自然史が明らかにされているのに対し、non-Hodgkin 悪性リンパ腫ではリンパ節だけでなく多種の臓器に発生し、その自然史も人種や組織型で変わってくるからである⁵⁾。このような本症を一括して扱うのは、あたかも腺癌を病理組織の亜分類や発生部位を問わずに分類しようとしているのに等しい。残念ながら本症の発生頻度は一施設で予後を検討できる程ではなく、部位別の病期検討に至っては不可能である。そこで現状では Hodgkin 病の Ann Arbor 分類に従って病期分類を行い、腫瘍の進展や予後と関連性の高い病理組織分類の確立が望まれている。われわれの経験した症例は少数ではあるが今回こうした考えに基づいて治療症例の検討を試みた。

われわれの施設での年齢分布は70歳代に発症のピークを示し、過去の^{6)~10)}と比べても高齢傾向が認められた。しかし性別は男性に多く、発症部位別の頻度でも従来の報告と大差はなかった^{6)~8)}。

病期分類ではⅠ、Ⅱ期の早期例が27例(77%)と多かった。治療成績では5年生存率でⅠ期92%、Ⅱ期47%であるものの、Ⅲ、Ⅳ期では0%

で1年生存例もなく、放射線治療による局所制御可能な頭頸部限局型以外では生存率は不良であった。化学療法はⅡ期症例から併用されていたものの、いずれも単剤や VEMP, COP 療法などのアドリマイシンを含まない多剤併用であり、検討の余地があった。1986年以降ではアドリマイシンを含む VEPA 療法、さらに強力な CHOP 療法を行っており、Ⅲ期以上の症例でも寛解導入に到達することを目指している。また Klimo ら¹¹⁾の報告している MACOP-B などの第三世代と言われる化学療法についても今後検討していきたい。

年齢別にみるともっとも発症の多かった70歳代の12例中のⅢ期症例が5例と42%を占めており、この年代での病期の進行が、強力な治療を困難にしていた。高齢者では合併症のある場合も多く、骨髄抑制などの副作用も強く現れる。そのため適宜、薬剤の減量、投与回数の減数を行っていた。この点については年齢はあまり関係なくむしろ個人差が大きく、減量は必ずしも必要でないとの報告もある¹²⁾。また薬剤量の減量は治療効果を低下させるとの報告¹³⁾¹⁴⁾もあり、全身管理を向上させることで対応していく必要がある。

従来報告されているように、初発部位でも予後の差が認められ、Waldeyer 輪初発では予後良好で、頸部リンパ節初発では予後不良であった⁸⁾¹⁵⁾。われわれの症例では頸部リンパ節初発例は、Waldeyer 輪初発例に比べて比較的病期

図4 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の組織悪性度別生存率曲線

図5 non-Hodgkin 悪性リンパ腫の性別生存率曲線

の進行した例が多く、これが予後を左右していた。尾山¹⁵⁾の報告によると、部位別の予後の差は病理組織学的な差によると述べていたが、われわれの症例では high grade に分類された症例が少数であり予後の差をもたらしたとは判定できなかった。

病理組織学的分類には今回 Working Formulation 分類を用いた。これはBリンパ腫を中心に考案された国際分類であり、ATL に代表されるTリンパ腫が多く発症する本邦ではLSG 分類¹⁶⁾の方が妥当性があるとも言われている。近年の免疫組織学的検査によりATL以外のTリンパ腫の発生が意外にも多いことが判明しており¹⁷⁾、LSG 分類に配慮されたATLを意識したdiffuse lymphoma, pleomorphic typeはTリンパ腫の大部分を包括し得ているわけではなく、予後とより相関性があるとされているWorking Formulation 分類を選んだ。36例を再検討し亜分類の確定できた32例について見てみるとintermediate grade が81%と大多数を占め、non-Hodgkin 悪性リンパ腫の内からごく少数の比較的予後の良いlow grade ときわめて予後の不良なhigh grade が判定されたに過ぎず、過去の報告¹⁸⁾のように予後の上でなお差のあると思われる種々のリンパ腫が混在したまま、大半の例がintermediate grade として扱われている。

high grade の症例については3年を越えて生存した症例がなく、たとえ早期例であっても初回治療時から強力な化学療法の併用が望まれ、過去の報告¹⁹⁾のように、high grade の症例では病期を1ランク上げて取り扱う方がよいと思われる。一方、intermediate grade ではM. L. diffuse mixed 9例、M. L. diffuse large cell 15例とこの2 type で全体の75%を占めていた。これらでは同じくlarge cell を含むhigh grade のM. L. large cell, immunoblastic との鑑別が困難な症例が認められ、この鑑別は予後に差をもたらすため重要と思われた。

近年、モノクローナル抗体による表面マ-

ーカーの検索によりT、Bリンパ腫の検討がなされ、とくにTリンパ腫は予後不良の病理組織学的特徴として診断や治療法の選択に欠かせないものになってきている⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。われわれの施設ではホルマリン固定後のパラフィン標本による検討を行ったが、残念ながらviability の高いデータではなく、信頼性に乏しく今回は公表しなかった。今後ぜひ検討して行きたい問題点である。

ま と め

1982年1月から1988年6月までの間に当科を受診した新鮮 non-Hodgkin 悪性リンパ腫36例を検討し以下の結果を得た。

1. 年齢中央値は62歳で、70歳代に発症のピーク(12例, 42%)があり、強力な化学療法を困難にしていた。

2. 予後をもっとも反映していたのは病期分類であり、I期92%、II期47%、III・IV期には生存者はいなかった。

3. Working Formulation 分類による病理組織学的検討ではlow grade 3例、intermediate grade 26例、high grade 3例であり、各々の予後は67%、55%、0%であった。たとえ早期例でも予後のきわめて不良なhigh grade では1ランク病期を上げて取り扱うべきである。

4. 病理組織の亜分類ではdiffuse mixed とdiffuse large cell で24例を占めたが、これら2 type とlarge cell, immunoblastic との鑑別が困難な症例が認められた。

本論文の要旨は第226, 227回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会および第90回日本耳鼻咽喉科学会総会(大阪)において講演した。なお今回病理標本を再検討するに当りご協力をいただいた奈良県立医科大学第一病理学教室、安達博成氏に謝意を表します。

文 献

- 1) Redman J, Bajorunas D, Goldstein M, et al : Semen cryoreservation and artificial insemination in Hodgkin's disease. Proc Am Soc Clin Oncol 2 : 219, 1983.
- 2) Vaughan W, Karp J and Burke P : Effective

- chemotherapy of acute myelocytic leukemia occurring after alkylating agent of radiation therapy for prior malignancy. *J Clin Oncol* 1 : 204~207, 1983.
- 3) Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, et al : Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26 : 1311, 1966.
 - 4) UICC : TNM Classification of Malignant Tumors, Fourth edition. 175~180, 1987.
 - 5) 渡辺 昌, 大野優子 : 悪性リンパ腫の疫学. 癌の臨床 34 : 517~527, 1988.
 - 6) 手島昭樹, 茶谷正史, 井上俊彦, 他 : 頭頸部初発の Non-Hodgkin 悪性リンパ腫の検討. 癌の臨床 31 : 363~369, 1985.
 - 7) 小川晃広, 宇野欽哉, 小池聰之, 他 : 非ホジキンリンパ腫の臨床的検討—ワルダイエル輪原発症例を中心にして—. 日耳鼻 90 : 723~729, 1987.
 - 8) 早渕尚文 : Non-Hodgkin リンパ腫の研究—病理組織学的分類と占拠部位を中心として—. 日本医放会誌 40 : 1153~1167, 1980.
 - 9) 鈴木賢二, 馬場駿吉, 島田純一郎, 他 : 頭頸部ホジキンリンパ腫に対する併用療法. 癌と化学療法 12 : 3261~3265, 1988.
 - 10) 堀内淳一, 渋谷 均, 新部英男, 他 : 頭頸部リンパ節外性非ホジキンリンパ腫の放射線治療成績. 癌の臨床 33 : 762~768, 1987.
 - 11) Klimo P and Connors JM : MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Int Medicine* 102 : 596~602, 1985.
 - 12) 鈴木久三, 有吉 寛, 尾山 淳, 他 : 治療の進歩—60歳以上の癌の化学療法. 老人科診療 1 : 209~214, 1988.
 - 13) Armitage JO, Weisenburger MH, Hutchins M, et al : Chemotherapy for diffuse-large cell lymphoma—Rapidly responding patients have more durable remissions. *J Clin Oncol* 4 : 160~164, 1986.
 - 14) Dixon DO, Neilan B, Jones SE, et al : Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma : the southwest oncology group experience. *J Clin Oncol* 4 : 295~305, 1986.
 - 15) 尾山 淳, 森田皓三, 須知泰山, 他 : 悪性リンパ腫の予後因子. 癌の臨床 34 : 705~713, 1988.
 - 16) 若狭治毅, 毛利昇理, 森 茂郎, 他 : 新分類による悪性リンパ腫アトラス (小島 瑞, 他編). 51~77頁, 文光堂, 東京, 1984.
 - 17) 渡辺 昌 : リンパ節生検. リンパ系腫瘍へのアプローチ. 光文堂, 東京, 1985.
 - 18) 鶴田至宏, 宮原 裕, 佐藤武男, 他 : 頭頸部初発の non-Hodgkin リンパ腫の病理組織学的検討. 頭頸部腫瘍 14 : 344, 1987.
 - 19) 新部英男, 玉木義雄, 秋元哲夫 : 悪性リンパ腫の病理分類と診断法. 癌の臨床 34 : 541~554, 1988.
- 別刷請求先 : 鶴田至宏
〒634 橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室