胃悪性リンパ腫手術症例の臨床的検討 —neoadjuvant chemotherapyの有用性—

佐賀医科大学一般・消化器外科，同病理*

佐藤 清治 森 倫人 北原 賢二
伊山 明宏 廣橋 喜美 北島 吉彦
湯ノ谷 誠二 小川 明臣* 宮崎 耕治

A Clinical Study of Primary Malignant Gastric Lymphoma

Seiji SATO, Michito MORI, Kenji KITAHARA,
Akihiro IYAMA, Yoshimi HIROHASHI, Yoshihiko KITAJIMA,
Seiji YUNOTANI, Akiomi OGAWA* and Kohji MIYAZAKI

*Department of Surgery and * Department of Pathology, Saga Medical School*

過去12年間に切除した胃原発悪性リンパ腫16症例を経験した。これらに関し，胃癌取扱い規約第12版に基づいて術前の評価を行い，neoadjuvant chemotherapyとしての有用性などについて検討した。術前の進行度判定でStage IIIa以上に対し術前化学療法を3～4コース施行した後，手術を行った。化学療法施行群7例中5例にdown stagingがみられ，3例に手術摘出標本におけるリンパ腫細胞の完全消失を認めた。死亡例はT細胞性リンパ腫の2例のみで残る5例は全例生存中であり，術後の5年生存率は約50%とこれまでの報告と比較し良好であった。また術前化学療法を施行していないstageI，II症例の5年生存率は100%であった。Stage IIIa以上の進行した症例においてはneoadjuvant therapyとしての術前化学療法が有用である可能性が示唆された。

索引用語：胃悪性リンパ腫 (primary gastric lymphoma)，neoadjuvant chemotherapy (neoadjuvant chemotherapy)，胃癌取扱い規約 (classification of gastric carcinoma)，CHOP (CHOP therapy)

はじめに

胃原発悪性リンパ腫は比較的稀な疾患であり，胃悪性腫瘍の1～3%を占めるとされている¹⁻³⁾。近年，報告例に増加傾向はあるものの，各施設毎における症例数が少ない為かいまだコンセンサスの得られた治療方法はないのが現状である。しかし一般的には手術先行としている施設が多く，術前化学療法の報告例は少ない。今回われわれは過去12年間に当病院にて手術を施行された胃原発悪性リンパ腫16例について臨床的検討を行い，術前化学療法の有用性を検討してみた。

対象および方法

1984年1月から1996年12月までの12年間に当施設において切除を施行した胃原発悪性リンパ腫16例(RLH症例を除く)に関し，胃癌取扱い規約第12版にしたがった術前の進行度について，予後との関連を検討した。治療としては切除困難と予想された症例ばかりでなく，術前画像診断においてStage IIIaより進行していると判断された症例に対しては手術による完全治癒切除を目的として，術前に多剤併用化学療法を行い手術を施行した。手術は原則として原発巣切除及びD2郭清を行っている。術前化学療法施行症例では，術後の組織

学的深達度、リンパ節転移などは化学療法により修飾され検出困難であった。病理組織学的分類はLSG分類に従い、生存率はKaplan-Meier法にて算出し、有意差検定はgeneralized Wilcoxon検定を用いた。

成績

当施設における同期間の胃癌手術症例は1271例で、胃悪性リンパ腫手術症例の胃癌手術症例に対する割合は1.26%であった。

男女比は男性6例、女性10例、年齢は30歳から74歳で平均56.1歳である。

肉眼型では胃癌取扱い規約によると、0型3例、2型5例、3型5例、4型3例となり、佐野の分類に従うと、表層型3例、潰瘍型4例、隆起型0例、決潰型5例、巨大皺襞型4例であった。また、進行度との関係は取扱い規約で3型、4型、佐野の分類で巨大皺襞型により進行例が多い傾向が認められている。リンパ球のphenotypeとしてはBリンパ腫：8例、Tリンパ腫：4例、不明：4例と地域特異性のためか、一般に稀とされるT細胞リンパ腫の比率が多くみられた (**Tab. 1**)。

術前(化学療法前)の病期分類はstage IIまでが9例、Stage IIIa以上が7例 (**Tab. 2**)であり、これらに対する手術として幽門側胃切除3例、胃全摘術(脾尾部・脾合併切除を含む)11例、胃全摘+他臓器合併切除2例が施行され、リンパ節郭清は原則として2群まで行っている。

組織学的には濾胞性リンパ腫が16例中1例のみで、MALTomaを除く残る14例はすべてびまん性リンパ腫であり、なかでも中細胞型びまん性リン

Tab. 2 Clinical stage according to "Japanese Classification of Gastric Carcinoma".

(The 12th edition)

Stage	Number of cases
Ia	5
Ib	0
II	4
IIIa	2
IIIb	3
IVa	0
IVb	2

Tab. 3 Histological classification by LSG.

histology	number of cases
diffuse lymphoma	
large cell type	3
medium-sized cell type	7
small cell type	1
mixed cell type	1
pleomorphic type	2
follicular lymphoma	
medium-sized cell type	1
(MALToma)	1

パ腫が7例と最も多かった (**Tab. 3**)

根治度は、根治度A：12例、根治度B：3例、根治度C：1例。

化学療法は1992年以前はVEMP療法、COP-BLAM療法等を施行していたが、1992年以降は第一世代であるCHOP療法を中心に、術前はstage IIIa以上の症例に3～4コース、術後は濾胞型リンパ腫の1例と拒否の1例を除く14例全例に施行した。

予後に関しては、全体の5年生存率は83.9%、10年生存率は73.4%であった。胃癌取扱い規約第12版による術前の進行度I、IIとIIIa以上に分けた生存率を**Fig. 1**に示す。stage I、II症例の5年生存率は100%であり、7年5ヵ月後に他病死した1例を除き現在まで全例生存中である。これに対しstage IIIa以上の症例は50%であり早期症例で有意に ($p=0.0282$) 予後良好の傾向がみられた。

術前化学療法施行症例の検討

Stage IIIaより進行した7症例に対しては全例術前に化学療法を施行している (**Tab. 4**)。術中或

Tab. 1 Profiles of patients with malignant lymphoma of the stomach.

Case	Age	Sex	Histology	Chemotherapy preop.	Chemotherapy postop.	Stage	T / B (ATL AB)	Prognosis (Months)
1.	53	F	diffuse, medium	+	+	IIIa	—	152 · alive
2.	32	M	diffuse, small	—	+	II	B	145 · alive
3.	59	F	diffuse, pleomorphism	—	+	II	—	143 · alive
4.	50	F	diffuse, medium	—	+	II	B	129 · alive
5.	57	F	diffuse, medium	—	+	Ia	B	89 · dead
6.	30	M	diffuse, medium	—	+	Ia	B	102 · alive
7.	52	M	diffuse, large	+	+	IIIb	—	99 · alive
8.	55	M	diffuse, mixed	—	—	Ia	T (+)	94 · alive
9.	68	F	diffuse, pleomorphism	+	+	IIIa	T (+)	13 · dead
10.	56	F	follicular, small	—	—	Ia	—	68 · alive
11.	61	F	diffuse, medium	—	+	II	T	57 · alive
12.	63	F	diffuse, medium	+	+	IIIb	T (+)	36 · dead
13.	59	F	MALToma	—	—	Ia	—	35 · alive
14.	65	M	diffuse, medium	+	+	IVb	B	8 · alive
15.	64	F	diffuse, large	+	+	IIIb	B	7 · alive
16.	74	F	diffuse, large	+	+	IVb	B	3 · alive

Fig. 1 Cumulative surviving rate.

Tab. 4 Neoadjuvant chemotherapy cases.

Case	Naqvi		The general rules (The 12th edition)		Curability	Prognosis(M)	T/B
	Pre	Post	Pre	Post			
1	II	I	III a	I b	A	152 · alive	—
7	III	I	III b	lymphoma(-)	A	99 · alive	—
9	III	I	III a	lymphoma(-)	A	13 · dead	T
12	II	II	III b	III b	B	36 · dead	T
13	III	III	VI b	III b	B	8 · alive	B
14	III	I	III b	lymphoma(-)	A	7 · alive	B
15	III	III	VI b	VI b	C	3 · alive	B

いは術後の進行度において術前と比較しdown stagingが得られた症例は7例中5例であり、そのうち組織学的にリンパ腫細胞の完全消失(CR)をみたものが3例であった。3例中2例の組織型はB細胞, diffuse・large cell typeであり, 残る1例はT細胞型であった。また, 7例のうち通常予後不良とされるT細胞型リンパ腫(ATL抗体陽性)が2例含まれており, この2例を除くと現在まで全例生存中である。死亡例であるT細胞型リンパ腫2例のうち1例(Tab. 2, case 3)は化学療法にて効果が認められなかったが, 胃全摘術+脾尾部・脾合併切除後3年の生存を得ることが出来た。残りの1例(Tab. 2, case 4)は化学療法後の2群リンパ節郭清を含む胃全摘術+脾臓摘出術にて組織学的に腫瘍細胞の完全消失をみているが, 約半年で全身の組織へのリンパ腫再発を認め約1年1ヵ月で死亡した。

考 察

胃悪性リンパ腫は近年報告数の増加はみるものの胃悪性腫瘍全体の約1～3%程度である¹⁻³⁾。胃悪性疾患手術症例1271例中, 当科に紹介があり,

かつ手術を施行した胃悪性リンパ腫は1.26%と, われわれの施設においても従来の報告と同様の頻度であった。

胃悪性リンパ腫の肉眼型では, 胃癌取扱い規約⁴⁾によるとI型がみられないものの0～4型まで様々であった。また, 佐野の分類⁵⁾では佐野らによると隆起型, 表層型が多いと報告されているが, 近年の岡本らの報告⁶⁾やわれわれの検討では逆に, 決潰型, 巨大皺襞型が多く認められている。このように胃悪性リンパ腫は多彩な肉眼型を呈することがうかがえる。

今回提示した症例では一般に稀とされているT細胞性のリンパ腫^{7,8)}が4例と比較的多く認められ, これは九州地方にT細胞白血病やリンパ腫が多いように地域特異性と思われる。この4例中3例が末梢血液像に異常はないもののATL抗体が陽性であった。また4例のうち死亡例が2例あり, しかも1例は術前化学療法にて切除標本にリンパ腫細胞の消失をみているにもかかわらず早期に再発死亡している。このようにT細胞リンパ腫に関してはB細胞リンパ腫と比べ予後不良であり, 生物学的悪性度が根本的に高いのではないかと考えられる。

治療方針に関しては, 先に述べたように各施設における頻度が少ないせい, 未だ手術療法, 化学療法, 放射線療法, 或いはそれらの併用などが思い思いに施行され, 胃癌のような明確な治療方針は得られていないのが現状である。しかし, 本邦においては胃癌手術治療が他国より進んでいるためか手術先行としている報告^{9,10)}が一般的である。手術可能と判断されれば比較的早期の症例には手術単独, 進行例には術後化学療法を追加されていることが多い。また, 手術不能症例に対しては通常化学療法が施行されており¹⁰⁾, 著明な効果が認められればその時点で手術が再び検討される場合もある。ほぼこのような治療方針で5年生存率約70%という, 胃癌と比べると若干良好な予後が得られている。近年では食道癌や胃癌などに対してneoadjuvantとしての化学療法を施行する施設が見られてきたが, 胃悪性リンパ腫に対して試みている報告も散見される¹¹⁻¹⁶⁾。足立ら¹¹⁾は20症例のretrospective studyにより, Ann Arborらの

分類のIIE以上の症例に術前多剤併用療法を行うことを提唱しており、同様に佐藤ら¹³⁾は23症例を対象として2群以上のリンパ節転移が疑われる症例には化学療法を先行させた方が予後の向上につながるだろうと述べている。また、術前化学療法施行症例の検討としては、田中ら¹⁴⁾が比較的早期のStage IE/IIEの8症例に対して、手術に先行してVEPA 2 クールの化学療法を施行し、6例の摘出胃・リンパ節に腫瘍細胞の残存を認めなかったとしており、化学療法選択による全胃温存の可能性を示唆している。さらに梨本ら¹⁶⁾は胃悪性リンパ腫49例中15例にneoadjuvant化学療法を施行し、予定通り2クール施行しえた12例は全例有効(CR 9例, PR 3例)であり、術後の病理検索における病変の消失は8例だったと報告している。一般に進行症例に関しては胃悪性リンパ腫といえども予後良好とは言えず、胃癌取扱い規約のStage IIIa以上の症例の予後は5年生存率で約30%前後であるという報告が多い^{17,18)}。われわれは比較的進行例に対するneoadjuvantに重点をおき、胃癌取扱い規約のStage IIIaより進行した症例に術前化学療法を施行してきた。down staging 7症例中5例に見られ、そのうち組織学的CRとなったものが3例であった。観察期間が短いものも含んではいるが、5年生存率50%は比較的良好な結果であり進行症例3例にCRを認めたことは注目すべきと思われた。われわれは、これらのことより、たとえばStage IIIaやIIIbの中で手術先行にて何とか治癒切除が可能であるが再発を起こしてしまうような症例に対して、化学療法がより有効に働き予後を向上させる可能性があるのではないかと考えている。

術後の化学療法に関しては、n0でも深達度sm以深の症例から施行するという施設から、治癒切除された症例は無治療も可能とするところ¹³⁾まで様々であるが、われわれは濾胞型リンパ腫と拒否症例以外には全例施行してきた。しかし、Stage IIまでの症例は術後の化学療法の有無に関わらずいずれの施設においても予後が良好であり、この点、より早期の症例に対する術後療法の心要性は検討の余地があると思われる。

施行する化学療法の種類では第1世代～第3世

代までの治療法があり、近年進行例には第3世代が使用される傾向が多かったようである⁷⁾。しかし、最近われわれの施設では、血液内科の方針に従い、第1世代であるCHOP療法を選択する事が多くなっているが、その切れ味は比較的良好と感じている。

近年、分子生物学的手法を用いたリンパ腫の診断もなされるようになってきた^{19,20)}。現在のところ術前化学療法によるCR例の報告は数多く見られるようになったものの、どういう症例がCRとなり得るのかは判明していない。また、梨本ら¹⁶⁾やわれわれの症例の様に一旦CRとなっても早期に再発する症例も見受けられる。今後、分子生物学的手法が駆使され、胃悪性リンパ腫の生物学的悪性度、化学療法の感受性などがさらに明確になされることにより、neoadjuvant化学療法を含めた現在の混沌とした治療方針が早急に確立されることが望まれる。

おわりに

胃悪性リンパ腫において比較的早期と考えられるStage I, II (胃癌取扱い規約) は、化学療法にてすべての症例がCRとなるわけではないので現時点では手術療法が妥当であると思われる。また進行症例であるstage IIIa以上に関しては、術前化学療法を施行することにより進行例の予後が改善する可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 妹尾恭一, 広田映五, 小松正伸他: 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) Cogliatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al: Primary B-cell gastric lymphoma. A clinicopathological study of 145 patients. Gastroenterology 101: 1159-1170, 1191
- 3) 紀藤 毅, 山村義孝, 小寺泰弘: 胃MALTリンパ腫の治療法選択と予後. 胃と腸31: 93-98, 1996
- 4) 胃癌研究会編: 胃癌取扱い規約. 第12版, 金原出版, 東京, 1993, p1-21
- 5) 佐野量造: 胃疾患の臨床病理. 医学書院, 東京, 1974, p257-274

- 6) 岡本 健, 堀見忠司, 高崎元宏他: 胃原発悪性リンパ腫16例の検討. 癌の臨42: 288-292, 1996
- 7) 中野祐往, 堀越 昇: 胃悪性リンパ腫の化学療法. 消外19: 75-79, 1996
- 8) 長田真二, 田中千凱, 伊藤隆夫他: T細胞性胃悪性リンパ腫の1例. 癌の臨41: 1644-1648, 1995
- 9) 佐野 武, 笹子三津留, 片井 均他: 胃悪性リンパ腫の外科治療. 消外18: 1239-1243, 1995
- 10) 小熊英俊, 鈴木博孝, 喜多村陽一: 胃悪性リンパ腫の外科治療. 消外19: 69-74, 1996
- 11) 足立信也, 深尾 立, 近森文夫他: 胃悪性リンパ腫の病期別治療方針とその成績. 日臨外医会誌57: 286-290, 1996
- 12) 大木進司, 水沼 廣, 菊地洋一他: 術前化学療法により完全寛解を得た胃悪性リンパ腫の1例. 日臨外医会誌57: 593-596, 1996
- 13) 佐藤幹則, 水野 勇, 竹山廣光他: 胃悪性リンパ腫23例の臨床病理学的特徴よりみた治療法の検討. 癌の臨42: 596-600, 1996
- 14) 田中康博, 渡辺洋敏, 城戸哲夫他: 手術に先行した化学療法を施行した胃悪性リンパ腫症例の検討. 大阪病医誌19: 19-22, 1996
- 15) Shepaerd FA, Evans WK, Kutas E, et al: Chemotherapy following surgery for stages IE and IIE Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract. J Clin Oncol 6: 253-260, 1988
- 16) 梨本 篤, 佐々木壽英, 田中乙雄他: 胃悪性リンパ腫—neoadjuvant化学療法を中心に—. 消内視鏡7: 1525-1536, 1995
- 17) 岩本末治, 木元正利, 牟礼 晩他: 胃悪性リンパ腫切除例の臨床病理学的検討. 川崎医会誌21: 15-20, 1995
- 18) 和田哲成, 石川羊男, 松本逸平他: 胃原発性悪性リンパ腫症例の検討. 日臨外医会誌57: 794-797, 1996
- 19) 宮林秀晴, 赤松泰次, 藤森一也他: 胃悪性リンパ腫の生検診断—生検材料による遺伝子診断を中心として—. 消内視鏡7: 1489-1496, 1995
- 20) Achille A, Scarpa A, Montresor M, et al: Routine application of polymerase chain reaction in the diagnosis of monoclonality of B-cell lymphoid proliferations. Diagn Mol Pathol 4: 14-24, 1995