悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について—（今井）

分科会報告

悪性腫瘍の診断から治療まで —悪性リンパ腫について—

信州大学医学部放射線医学教室

今 井 豊

Key words: Malignant lymphoma, Hodgkin's disease, Non-Hodgkin's lymphoma, Staging procedures, Treatment policy and results

CLINICAL ASPECTS OF MALIGNANT LYMPHOMA: SYSTEMATIC APPROACH TO BOTH DIAGNOSIS AND THERAPY

YUTAKA IMAI

Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine

Summary

The distinctive clinical features of malignant lymphoma among malignant tumors are as follow: Firstly histopathological classification, staging classification, staging system, and treatment policy of malignant lymphoma, especially in non-Hodgkin's lymphoma, are still in controversy. Secondly its therapy has been done mainly with radiotherapy and/or chemotherapy. Indication of surgery is limited, except gastrointestinal cases in stage I. Thirdly staging procedures are very important in deciding its stage and treatment policy, because insufficient examinations cause underestimate of disease and improper treatment.

Considering these problems, this paper reviews the current discussions on the definition, staging systems, treatment policies and side effects in the literatures. Staging system, treatment policy and its results at Shinshu University Hospital are discussed in comparison to those of other institutes.

1. はじめに

悪性リンパ腫は、放射線治療医にとってはその高い放射線感受性のために、放射線診断医にとっては病期決定のための種々の画像診断法の選択とその診断法が問題となることなどから関心の深い疾患の一つといえよう。しかし、その病因、病理組織分類、病期決定とそのため診断法および治療法についての統一された見解は未だ得られていない。これらの諸点に留意しながら悪性リンパ

腫の診断と治療の現状について概説したい。

2. 定義・病因および病理組織分類

本症は、リンパ組織を構成する細胞由来の悪性腫瘍とする従来の病理学定義に加え、機能的に免疫担当細胞由来であることが最近分かってきた。さらに本症の一部とウイルスとの関係も指摘されている¹⁾。

悪性リンパ腫の病理組織分類については未だ決定的なものはない。古くから一般的にホジキン病、細網肉腫、

リンパ肉腫, 巨大濾胞性リンパ腫, その他に分類されてきた。その発生頻度は, 我が国では細網肉腫が全体の約60%, ホジキン病が約20%, リンパ肉腫が約16%を占めるのに対し, 欧米ではホジキン病が最も多く全体の約40~50%占める²⁾。最近では, 悪性リンパ腫はホジキン病に特有な Reed-Sternberg 細胞の有無によってホジキン病か非ホジキンリンパ腫かに大別される。

1) ホジキン病は1966年アメリカの Rye で行われた会議にもとずき, さらに Table 1 のごとく4型に細分類 (Rye 分類) され現在も用いられている³⁾。これらの分類は, 組織標本中に占める Reed-Sternberg 細胞とリンパ球の数と両者の比率により LP, MC, LD が分けられ, 病巣が小結節をつくる場合は NS に分けられる。患者の予後は LP, MC, LD の順に悪い。日本では MC が多く, 欧米では NS が多い⁴⁾。NS は限局しやすく予後が良い。

2) 非ホジキンリンパ腫の細分類は幾多の変遷を経て本邦では, 1966年の Rappaport 分類⁵⁾, 1978年に日本の Lymphoma Study Group により提唱された LSG 分類⁶⁾, 1980年 Palo Alto の国際会議で決められた Working Formulation⁷⁾ の3者の併用またはいずれかがもちいら

れることが多い。これらの分類の詳細は省くが, 基本的にはリンパ腫細胞の大きさと結節形成の有無により細分類される。標本中のリンパ腫細胞が小結節を形成する場合は nodular⁵⁾, 濾胞性⁶⁾あるいは follicular⁷⁾ と呼び, 結節形成を欠く場合は diffuse⁵⁾⁷⁾ あるいはび慢性⁶⁾となる。一般に nodular type は diffuse type と比べ予後は良好である。Table 2 に非ホジキンリンパ腫の細分類の互換性を示す⁸⁾。われわれの施設における1972年より1981年までの症例で Rappaport 分類を行うことができた73例の内訳は, diffuse type が69例 (DWDL 4, DPDL 18, DM 13, DH 32, DU 2) と多く, nodular type は4例 (NH 1, NM 3) と極めて少ない。

3. 悪性リンパ腫の病期分類

他の悪性腫瘍におけると同様に悪性リンパ腫の病期分類は個々の患者における正確な病変の進展範囲の把握を基本とすべきで, これにもとづき適切な治療法の選択や予後の推定, 異なる施設間における治療成績の比較検討などが可能となる。特に非ホジキンリンパ腫では非連続的進展を見ることが多いので, 病期分類のための検査法の選択とその診断および病期の決定には注意を要する。

現在, 悪性リンパ腫の病期分類には1971年にアメリカの Ann Arbor 会議で決められた Ann Arbor 病期分類が用いられている⁹⁾。本来この分類はホジキン病を対象としたが, その後, 便宜的に非ホジキンリンパ腫にも適用され, 多くの問題点を抱えながら現在も使用されている。

Table 1. Histopathological classification of Hodgkin's disease (Rye, 1966).

LP: Lymphocytic predominance リンパ球優勢型.
MC: Mixed cellularity 混合細胞型.
LD: Lymphocytic depleted リンパ球減少型.
NS: Nodular sclerosis 結節性硬化型.

Table 2. Histopathological classifications and its interrelationship of non-Hodgkin's lymphoma⁸⁾.

慣用分類	Rappaport分類	LSG分類	Working Formulation
巨大濾胞性 リンパ腫	Nodular:	濾胞性:	Low grade:
	Poorly diff. lymph.	中細胞型	Small lymphocytic
	Mixed	混合型	Fol. small cleaved
リンパ肉腫	Histiocytic	大細胞型	Fol. mixed
	Diffuse:	びまん性:	Intermediate grade:
	Well diff. lymph.	小細胞型	Fol. large
細網肉腫	Poorly diff. lymph.	中細胞型	Dif. small cleaved
	Mixed	混合型	Dif. mixed
	Histiocytic	大細胞型	Dif. large
	Undifferent.	免疫芽球型	High grade:
		多形細胞型	Large immunoblastic
		リンパ芽球型	Lymphoblastic
		バーキット型	Small non-cleaved

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

Fig. 1. Anatomical lymph node regions for staging of Hodgkin's disease¹⁰⁾.

Fig. 1 に Ann Arbor 会議で決められた全身の解剖学的リンパ節領域¹⁰⁾を, Table 3 に病期分類を示す¹⁰⁾. Fig. 1 の Waldeyer 輪とは口蓋扁桃, 上咽頭, 舌根扁桃などのリンパ組織の輪状配列をさし, 放射線科では主にこの部分より発生する非ホジキンリンパ腫が扱われる. Waldeyer 輪はリンパ節ではないが, 脾臓や Peyer 板などとともに体内においてリンパ組織が非常に良く発達した領域の1つである. 各病期にAまたはBを区分するがBではAより明らかに予後が不良である.

4. 病期決定のための各種の検査法

病期分類のために種々の検査が必要であるが, できるだけ簡便でどの施設でも共通して行えるものが望ましい. Table 4 にわれわれの施設で行っている検査法を示す. 各々の検査法の目的とするところは以下のごとくである. 1) 病歴の聴取により全身症状の有無, すなわち病分期類におけるAまたはBがわかる. 2) 理学的所見を正確に把握することは病期分類の基本であり, 特に口腔病変における視診と触診, リンパ節病変における触診が重要になる. 3) 病巣の生検により病理組織分類がなされる. 悪性リンパ腫の組織像は治療早期より変化しやすいので,

Table 3. Ann Arbor staging classification¹⁰⁾.

Stage I: 1 リンパ節領域 (I), または単一のリンパ節以外の臓器または部位 (I_E) の侵襲.
Stage II: 横隔膜で上下に分け, その同側で, 2つ以上のリンパ節領域 (II), または1つのリンパ節外臓器, 部位に局限した侵襲があって同側の1つ以上のリンパ節領域の侵襲のあるもの (II_E) (侵されたリンパ節領域の数を II_s のごとく記載).
Stage III: 横隔膜で上下に分け, その両側にわたるリンパ節領域の侵襲 (III), リンパ節外の臓器または部位の限局性侵襲を伴うもの (III_E), 脾臓の侵襲を伴うもの (III_s), その両者を合併しているもの (III_{ES}) と記載.
Stage IV: 1つ以上のリンパ節外の臓器または組織のびまん性, 散布性侵襲で, リンパ節腫大の有無を問わない. 侵襲部位を記号で示す.

(註1) 以下の症状を欠くものをA, 有するものをBとする.

- (1) 初診前の6カ月間に10%以上の原因不明の体重減少.
- (2) 38°C以上の原因不明の発熱.
- (3) 盗汗.

(註2) 病期分類は前治療なく, 計画された治療前にある患者についてのみ行う.

(註3) リンパ節構造 (lymphatic structure) とはリンパ節, 脾, 胸腺, Waldeyer's ring, 虫垂, Peyer's patch をさす. この初発が nodal origin である.

(註4) 肝生検で浸潤がある場合 (H+), びまん性浸潤であるとする. したがって常に Stage IV となる. 骨髓生検は骨X線および臨床的に病変がないと思われるところで行うこと.

(註5) 肺の1葉に限られる多発性結節または同側肺門部リンパ節腫大を伴った肺門部拡大は限局性臓器侵襲 (E) とする. 肺門部リンパ節腫大に伴う1側性の胸水貯留は, 肺病変の有無にかかわらず, 限局性臓器侵襲 (E) とする.

(註6) 臨床病期分類 (CS) と病理学的病期分類 (PS): 通例, 前者の分類を行う. これは臨床所見, 検査成績, X線, アイソトープ検査, 生検で侵襲部位を確認する. その後, 試験開腹し, 臓器の生検を行い得た症例については後者の分類を併記する. 生検結果は次のシンボルで付記する.

N: リンパ節, H: 肝, S: 脾, L: 肺, M: 骨髓, P: 肋膜, O: 骨, D: 皮膚, +: 陽性, -: 陰性
記載例: CS IIA₃, PS III_s+N+H-M-

生検は必ず治療開始前に施行すべきである. 欧米では, 病期分類のための試験開腹術 (staging laparotomy) の有用性が指摘されている¹¹⁾が日本では普及していない.

4) 末梢血中の白血球数の5~10%以上が腫瘍細胞におきかわるときに, これを悪性リンパ腫の「白血化」とい

Table 4. Staging procedures.

1. 病歴(主訴, 現病歴, 既往歴, 家族歴)……全身症状(A, B)の有無
2. 理学的所見(視診, 触診, 打診, 聴診)……病変(リンパ節, 口腔, 他)の広がり
3. 生検, 細胞診……組織学的診断
4. 血液検査, 骨髓穿刺, 脳脊髄液……白血化, 髄膜症の有無
5. 画像診断
 - 1) 必須な検査法
 - 胸部単純撮影(正, 側), 腹部単純撮影
 - Ga-Citrate シンチグラフィ……病変の広がりのスクリーニング
 - 足背からのリンパ造影……旁腸骨～後腹膜リンパ節病変
 - 腹部～骨盤の CT, US……同上, 腸間膜リンパ節, 肝・脾・腎の浸潤
 - 上部消化管造影
 - 2) 初発部位, 症状により行うことが望ましい検査法
 - 胸部断層撮影, 胸部 CT
 - 肝・脾・骨・骨髓のシンチグラフィ
 - 脳, 眼窩, 上咽頭, 副鼻腔の CT
 - 骨 X線撮影
 - 尿路造影
 - その他

う. 血液検査および骨髓穿刺はこれを見るために必要になる⁸⁾¹²⁾¹³⁾.

病期分類のための画像診断法の多くは理学的所見で把握できない身体内部での病変の広がりを知る目的で行われる. 必ず行われる検査法には, 胸・腹部単純撮影, 67-Ga シンチグラフィ, 上部消化管造影, 足背からのリンパ造影または腹部～骨盤の CT と超音波検査などがある. 5) 67-Ga シンチグラフィは空間分解能の制約および異常所見の非特異性より accuracy に問題があるが, 全身的な病変の広がりを知るスクリーニング法として優れている¹⁴⁾. 6) われわれは上部消化管造影では, 食道と胃の二重造影に続いて小腸の継時的追跡と透視下での回盲部圧迫を行う. 本法による病期の修正はわれわれの施設では非ホジキンリンパ腫症例全体の約14%を占める¹⁵⁾¹⁶⁾. ホジキン病では本法による病期の修正は極めて少ない¹⁵⁾¹⁶⁾. 7) リンパ造影は CT および超音波検査の導入以前は全症例に施行され, 旁腸骨リンパ節や旁大動脈リンパ節などの深部リンパ節の評価に有用であった. 悪性リンパ腫ではリンパ造影により, リンパ節の腫大と

その内部構造の変化が見られる. 一方, CT および超音波検査ではリンパ節の内部構造はリンパ造影ほど明瞭にならないが, リンパ造影で診断困難であった腸間膜リンパ節などの診断が可能である¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾. 次項との関係から, 現在, われわれはまず CT および超音波検査を行い, 所見が明らかな場合はリンパ造影を省略し, 不明瞭場合のみ施行している. 通常, CT および超音波検査では2 cm 以上の大きさのリンパ節を有所見とする¹⁸⁾. 8) 腹部～骨盤の CT および超音波検査は前項で述べたリンパ節のほか, 肝臓, 脾臓および腎臓など実質臓器の評価に必須である¹⁷⁾¹⁸⁾.

以上が悪性リンパ腫の病期分類のために一般に必要とされる画像診断法である. 病変の初発部位や症状などによりそのほか追加する検査法を Table 4 の5の2) に示す.

5. 症例呈示

前章で述べた各種画像法とこれに基づく病期分類法を実際の症例で例示する. Fig. 2 より Fig. 6 までは同一の症例である.

1) 病期分類の実例

症例1: 47歳の男性で頸部と腋窩のリンパ節腫脹, 息切れを主訴に来院した. 病歴聴取で Table 4 の全身症状を認めず「A」である.

胸部単純写真真正面像で両側肺門リンパ節腫大像と右上葉前区領域の不均等影を認める (Fig. 2a). 側面像ではそのほか気管の後方への偏位像が明瞭である (Fig. 2b). 胸部断層像 (略) では, リンパ節腫脹による右前上葉枝の狭窄が見られた. やや古い症例で胸部 CT 像はないが, CT により詳細な縦隔構造が解明されてきた今日¹⁹⁾ ではその良い適応であろう. 頸部リンパ節の生検により, 非ホジキンリンパ腫(diffuse, large cell type)の組織診断を得た. この患者は頸部, 腋窩, 肺門, 縦隔のリンパ節に病変があり, 病変の分布は比較的広範ではあるが横隔膜の上方にあるために, 病期はⅡ期となる. 次に 67-Ga シンチグラフィを行うと, 既述のリンパ節病変の集積の他に腹部の強い集積を認める (Fig. 3). しかし, 腹部のリンパ節病変への集積が腹部臓器への集積かは明らかではない. 上部消化管造影で胃角部大彎側に隆起性病変を認める (Fig. 4). 食道, 小腸, 回盲部には異常はなかった. ここまでの検査所見から, 病巣は横隔膜より下方の胃にもあり病期はⅢEとなる. 肝シンチグラフィで肝内に多数の占拠性病変を認め最終的には病期はⅣ期となった (Fig. 5). 以上に述べたように病期の決定に際しては十

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

Fig. 2. Case 1. 47 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma.

- (a) Posteroanterior chest radiograph shows mediastinal and hilar lymph nodes enlargement bilaterally, and increased unhomogeneous shadow in the anterior segment of right upper lobe.
- (b) Lateral chest radiograph shows that trachea is displaced posteriorly due to enlarged lymph nodes.

Fig. 3. Same case. Anteroposterior 67-Ga scintigram shows marked accumulations in cervical, supraclavicular, infraclavicular, mediastinal, hilar lymph nodes and upper abdominal regions.

分な検査が必要であり、不十分な検査は病期の過少評価をまねく。

以下にそのほか問題となる病巣とその典型像を呈示する。

2) 後腹膜リンパ節の病変

症例2：65歳の男性。非ホジキンリンパ腫。足背からのリンパ造影で第2腰椎レベル以下の旁大動脈リンパ節は腫大し、その内部構造は泡沫状欠損像を示す(**Fig. 6**)。

症例3：77歳の男性。非ホジキンリンパ腫。腹部のCT像で大動脈周辺と横隔膜脚後部に多数のリンパ節腫脹を認める(**Fig. 7**)。

症例4：77歳の女性。非ホジキンリンパ腫。上腹部の矢状断超音波断層像で上腸間膜動脈根部をはさむようにリンパ節の腫脹をみとめる(**Fig. 8**)。サンドウィッチ・サインと呼ばれ本症に特異的所見とされる²⁰⁾。

3) 肝臓への浸潤。肝シンチグラフィによる評価の他にCTおよび超音波像で明瞭な所見を得る。

症例5：70歳の男性。非ホジキンリンパ腫。肝臓のCT像で肝全体に多発性に低濃度結節性病変を認める(**Fig. 9**)。超音波像(略)でも肝内エコーパターンの乱

Fig. 4. Same case. Applying compression, upper gastrointestinal series shows a polypoid lesion with ulcer at the greater curvatures of stomach.

Fig. 5. Same case. ^{99m}Tc phytate liver scintigram shows multiple space-occupying lesions.

れと多発性結節性の低エコーレベル域を認めた。

4) 副鼻腔の病変。原発性、続発性を問わず稀れである。CT が有用である。

症例 6: 68歳の男性。両側の上顎洞原発の非ホジキンリンパ腫である。CT で両側上顎洞から一部左鼻腔におよぶ腫瘤影を認める (Fig. 10)。一部に骨の破壊を伴う。

5) 眼窩の病変、比較的稀れである。

Fig. 6. Case 2. 65 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. Lymphogram shows enlargement of para-aortic lymph nodes and those pattern are "foamy" (arrowheads).

Fig. 7. Case 3. 77 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. Abdominal CT shows para-aortic and retrocrural lymph nodes enlargement.

症例 7: 77歳の男性。右眼窩原発の非ホジキンリンパ腫である。CT で右眼球後部内側に腫瘤影を認める (Fig. 11)。

6) 中枢神経系の病変。原発性、続発性を問わず比較的稀れといわれる。脳病変では CT が有用で特異な所見を示す²¹⁾²²⁾。

症例 8: 59歳の男性。口蓋扁桃原発の非ホジキンリンパ腫で原発病巣の放射線治療の7年後に大脳へ再燃。CT では脳梁を介して両大脳半球にまたがり、造影 CT にて一様によくエンハンスされる腫瘤影を認める (Fig. 12)。

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

Fig. 8. Case 4. 77 year-old-female with non-Hodgkin's lymphoma. Longitudinal ultrasonogram shows a large hypoechoic mass which surrounds the superior mesenteric artery (arrowhead). This appearance is called "sandwich sign".

Fig. 11. Case 7. 77 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. CT shows right retrobulbar mass lesion.

Fig. 9. Case 5. 70 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. CT shows multiple small low density lesions in the liver.

Fig. 12. Case 8. 59 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. After the 7-year systemic remission, post contrast CT scan shows marked enhancement of moderately demarcated lesion in the truncus of the corpus callosum and deep white matter.

Fig. 10. Case 6. 68 year-old-male with non-Hodgkin's lymphoma. CT shows bilateral maxillary sinus tumors.

脊髄病変は硬膜外病変が多く、 $^{67}\text{-Ga}$ シンチグラフィとミエログラフィが役立つ²¹⁾。脳脊髄液の細胞診も重要である⁸⁾。

7) 骨の病変。欧米ではホジキン病の骨病変は稀でなく、「象牙」様と表現される骨硬化像を椎体にみる。われわれの症例では約 8% に骨病変を認め、その大部分が非ホジキンリンパ腫であり、「虫喰い」状の骨欠損または境界鮮明な骨溶解像をみた²³⁾。

6. 治 療 法

悪性腫瘍の治療では、一般に病変の進展度に応じて外科治療や放射線治療、化学療法、免疫療法などが単独あるいは併用して行われる。しかし、悪性リンパ腫では他の悪性腫瘍と異なり、外科治療のみが適応とされることは消化管原発のⅠ期症例を除いては稀であり²⁴⁾、また免疫療法も補助的な域を出ない。放射線治療と化学療法が主体となる。組織分類や病期により単独治療か、併用療法かが決定される。しかし、併用療法においてはどの治療法を最初に用い、いかなる時期に併用に切りかえるべきかなどの未解決な点が多い。殊に病変の初発部位により患者が最初に受診する診療科が異なり、各診療科によって治療法が異なることもあり、診療各科の間の緊密な連絡と意志統一が必要と思われる。

6.1 ホジキン病の治療

放射線治療医は病理学的病期のⅠ、Ⅱ期およびⅢA期の症例を放射線治療の適応と考える²⁵⁾。化学療法医はⅢB期、Ⅳ期および広範な放射線療法後の再発症例を化学療法の絶対的適応とし、B症状があるⅠ、Ⅱ期症例、巨大な縦隔・肺門部腫瘍、E病変、多数の病変をもつⅡ期症例を相対的適応として放射線治療との併用を勧める²⁶⁾。

6.1.1 ホジキン病の放射線治療

一般に大照射野が必要であり、照射野には旁大動脈リンパ節や縦隔リンパ節などの深部リンパ領域が含まれ、

腎臓や肺などの決定臓器 (critical organ) が隣接する。したがって、治療装置としては大照射野が可能で、深部率に優れ、照射野辺縁が鮮鋭で側方散乱が少ないリニアックが最適である。照射法は Kaplan の total lymphoid irradiation (脚注参照) が有名である。以下、Kaplan の著書²⁷⁾より抜粋する。Fig. 13 a, b のごとくマントル型および逆Y字型の照射野よりなり、連続する多くの主要なリンパ領域をできるだけ少ない門数で照射野を広くとり、1日 2.2 Gy、週 5 回、計 44 Gy の照射を行う。ホジキン病では Waldeyer 輪を侵す頻度は少ないため²⁹⁾、マントル照射野上縁は伸展した頸部の乳様突起と下顎を結ぶ線におかれる。上頸部のリンパ節が侵されるときは Waldeyer 輪と前耳介リンパ節に予防照射がなされる。前後対向 2 門照射を行う。前方からの照射では喉頭、上腕骨頭と肺は鉛のブロックで遮蔽する。喉頭の遮蔽は頸部の病変が大きいときは省略する。肺のブロックは予め分割しておき 15 Gy の照射後に心嚢を遮蔽 (pericardial block) し、20 Gy の照射後に鎖骨下窩の遮蔽 (infraclavicular "caps") を行う (Fig. 13 a, b)。後方からの照射では上腕骨頭、肺および脊椎の遮蔽を行う。これらの遮蔽の範囲は病変の進展の程度によって異なる。肺門リンパ節の腫脹を認めるときは、将来の肺病変の予防のために 15 Gy の全肺照射を行う。この場合、放射線肺炎の予防のために縦隔線量の 30% が透過するような薄い鉛ブロックを造り肺の遮蔽 ("thin lung block" technique) をす

る。病変が限局しているときは、20-30 Gy のマントル照射の後に下部縦隔と心臓の一部を遮蔽 (subcarinal block) することもある。逆Y字照射野は、脾臓がなされている場合は手術時につけられた脾門部断端の金属クリップを含めるように (Fig. 13a)、脾臓がなされていない場合は脾臓をふくめるように設定される (Fig. 13b)。下端は大腿リンパ節を含める。試験開腹で異常のない横隔膜より上方のⅠA、ⅡAの症例では逆Y字照射の照射

Fig. 13. Diagram of total lymphoid irradiation field for Hodgkin's disease²⁷⁾. (27. 著者改変)

(a) Two-field technique.

(b) Three-field technique.

注：一般に total nodal irradiation (Johnson et al., 1980)²⁸⁾ と呼ばれるが、照射野に脾臓や時に Waldeyer 輪を加えるために Kaplan の著書では上記を用いている。

野の下縁を腸骨動脈分岐部に留めることも行われる。

脊髄の過照射を防ぐために、幾何学的計算を行い体表面の照射野マークのつなぎ目に間隔を置くことは言うまでもない。しかし、日本人の体力ではこの Kaplan の total lymphoid irradiation をそのまま適用することは困難であり、試験開腹も一般的に行っていない。組織診と病期の組み合わせにより、例えば予後の良い LP や NS の早期ではマントルまたは逆 Y 字照射のいずれかのみを選ぶような施設が多い。照射野が大きいので一回線量は 1.5-1.8 Gy, 総線量は 40 Gy が標準的線量である。

6.1.2 ホジキン病の化学療法

用いられる薬剤としては、アルキル化剤 (nitrogen mustard, cyclophosphamide, ACNU などの nitrosourea 系, 他), procarbazine (natulan), ビンカ・アルカロイド (vincristine, vinblastin など), 代謝拮抗剤 (6-mercaptopurine, methotrexate など), 制癌抗生物質 (bleomycin, adriamycin など) およびステロイドがある。単剤では完全寛解率は低く、寛解期間も短いため多剤併用療法が行われる。なかでも MOPP (nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, predonisolone)³⁰⁾ の治療成績は優れており欧米において第一選択の多剤併用療法とされる。MOPP 耐性例には ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, DTIC) が行われる。これらの他にも多くの多剤併用療法がなされているが省略する。

6.1.3 放射線療法と化学療法との併用

B 症状がある I, II 期症例, 巨大な縦隔・肺門部腫瘍, 節外病変, 多数の病変をもつ II 期症例が適応とされているが, I A および II A の症例に併用して良好な成績を得ている報告もみられる³¹⁾³²⁾。また, 化学療法を併用することにより病期分類のための試験開腹術 (Staging Laparotomy) は不要とする報告もみられる³³⁾。

6.2 非ホジキンリンパ腫の治療

既に述べたように, 本症はホジキン病と比較して, 非連続的な進展が多く, リンパ節外臓器に原発する頻度が高く, 組織学的に未確定な諸問題を抱えた疾患である。そのため, 治療方針は発生部位, 組織診断, 病期により異なる。本症の化学療法の適応はホジキン病における以上に広く, 多くの施設で II 期以上の症例に行われている。われわれの施設では治療方針を次のようにしている。I 期の症例には放射線治療を第一選択として, II 期の症例には放射線治療を主体に化学療法を併用する。III 期および IV 期の症例には化学療法を主体とするが, 時に放射線治療を姑息的に用いる。施設間の治療方針の差異はホジキン病における以上に大きく, I 期より積極的に化学療法を行う所や III 期および IV 期に全身照射を行う施設もある^{34)~37)}。

Fig. 14. Diagram of irradiation fields for non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring.

- (a) Irradiation field for stage I Waldeyer's ring lesion.
- (b) Irradiation field for early stage II Waldeyer's ring lesion in combination with the field "a".

る^{34)~37)}。

6.2.1 非ホジキンリンパ腫の放射線治療

基本的には, 侵襲リンパ領域と隣接するリンパ領域に 1 日 1.5-2.0 Gy, 週 5 回, 合計 40 Gy 前後のリニアック照射を行う。病巣が巨大な場合には照射野をしばって 10-20 Gy の追加照射 (boost irradiation) を行うこともある。放射線科で扱う頻度の高い Waldeyer 輪初発の非ホジキンリンパ腫の照射野を示す (Fig. 14 a, b)。Waldeyer 照射野と Mini-Mantle 照射野とからなり, 前者は I 期, 後者は II 期の内で Waldeyer 輪および頸部リンパ節に病巣が限局する比較的早期の症例に用いられる。Waldeyer 照射野は上咽頭, 口蓋および舌根扁桃, 上頸部リンパ節を十分に含めねばならないため, 前縁は眼窩の後部, 上縁は頭蓋底, 後縁は副神経脊髄根枝リンパ節を含め, 左右対向 2 門で照射する (Fig. 14 a)。下縁は I 期の症例では両肩線上縁を結ぶ線まで含め, II 期の早期例では, 頸部リンパ節病巣の位置と Mini-Mantle 照射野の上縁との関係から決められる。Mini-Mantle 照射野は, 頸部リンパ節の一部, 鎖骨上・下窩, 上縦隔の一部が含まれ, 前後 2 門あるいは前方より 1 門で照射される (Fig. 14 b)。われわれの施設では前方 1 門で行っている。照射野のつなぎ目における注意はホジキン病におけると同様である。

非ホジキンリンパ腫では肝臓, 腸間膜リンパ節への侵襲が多いために腹部への予防照射としては全腹部照射³⁸⁾が行われることもある。これはホジキン病における逆 Y 字照射の照射野では不十分なためである。この際, 両側

の腎臓は 15 Gy, 肝臓は 30G の時点で遮蔽して合計 44 Gy の照射を行う。Ⅲ期およびⅣ期の lymphocytic lymphoma の症例に 15 cGy×10回 または 20 cGy×10回の全身照射 (total body irradiation, TBI) を行う報告もある。われわれの施設ではこれら全腹部照射および全身照射の適応となる症例には化学療法を併用または単独で行う。小児症例では中枢神経系浸潤が高率にみられることから 18-24 Gy の全頭蓋予防照射を勧める報告もある³⁹⁾。

6.2.2 非ホジキンリンパ腫の化学療法

ホジキン病と同様に多剤併用療法が行われる。代表的なものを列挙すると CVP (cyclophosphamide, vincristine, predonisolone)⁴⁰⁾, VEMP (vincristine, endoxan, 6MP, predonisolone)⁴⁰⁾, CHOP (cyclophosphamide, hydroxydaunomycin, oncovin, predonisolone)⁴²⁾, BACOP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, oncovin, predonisolone) および CHOP-Bleo などがある。詳細は省略する。

6.2.3 放射線療法と化学療法との併用

放射線療法と化学療法の各々が後述するかなりの副障害をもつために(1), (2)で述べた治療法をそのまま単純に同時に同じ量で併用することは副障害によって患者の生命を逆に縮めかねない。両者のいずれかを補助的療法 (adjuvant therapy) として, Ⅱ期以下の症例に併用する。化学療法を補助的療法として用いる場合は, 薬剤の総量をどの程度にするか, 放射線治療に先行するか, 同時併用するか, 後から行うかなどが問題となる。われわれの施設では放射線治療の終了間際より以前は VEMP 療法を 1 クール, 最近では CHOP 療法を 1-2 サイクル行っている。阪大の真崎らは放射線治療単独群と 1-2 サイクルの COPP 療法後に放射線治療を行った群との比較を行い, Ⅰ期症例では両者間にほとんど差を認めないが, Ⅱ期の症例で後者は単独群と比べて全体で約 10%, Waldeyer 輪症例で約 20% の 5 年生存率の向上を認めた⁴³⁾。本法は予め化学療法で腫瘍の縮小をはかり放射線治療効果を高めるとともに臨床的に把握できない微小病巣に対する効果をも期待できる合理的な治療法といえる。

7. 治療成績

われわれの施設の治療成績を中心に述べる。1965年より1981年12月までに何らかの治療を行った悪性リンパ腫患者はホジキン病 45例, 非ホジキンリンパ腫 277例の合計 322例である⁴⁴⁾。これらの症例の初発部位はホジキン病では頸部リンパ節, 縦隔が多く, 非ホジキンリンパ腫では Waldeyer 輪が最も多く, 頸部リンパ節, 鎖骨上窩

リンパ節, Waldeyer 輪を除く節外臓器の順になる。非ホジキンリンパ腫のおよそ 2/3 が頸部初発であり他の施設とほぼ同傾向にある⁴⁴⁾。これらの症例の中から病期決定のための検査法が現在とほぼ同一になった1971年以降1981年までの新鮮例はホジキン病20例, 非ホジキンリンパ腫119例でありこれらを対象とする。ここでいう新鮮例とは, 組織診断確定から治療開始までの期間が1月以内であり, 紹介機関において生検以外の治療行為がなされず, 病期決定のための検査法が十分になされた症例を意味する。治療成績の観察時点は1983年1月1日とする。

7.1 ホジキン病の治療成績

新鮮症例はⅠ期7例, Ⅱ期10例, Ⅲ期3例, 合計20例と少なく, 大部分が頸部または縦隔リンパ節あるいは両者からの発生である。男女比は1対1であり, 年齢は4歳より62歳で平均年齢は32歳で若年者が多い。いわゆる TNI を完全に行い得た症例は少なくマンツルのみの照射が多い。症例数が少ないため全ての病期を併せて累積5年粗生存率を求めた (Fig. 15)。1年生存率 95.5%,

(Shinshu University, 1971-1981)

Fig. 15. Cumulative crude survival rate of Hodgkin's disease.

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

以下2年70%, 3年56.3%, 4年50%で5年生存は50%である。

本症の放射線治療成績に関する本邦の文献は少く, I期とII期を併せた5年生存率はほぼ50%前後でわれわれの成績と同じく不良である⁴⁵⁾。これに対し, 欧米ではI+II期の5年生存率は80%以上の良好な放射線治療成績を得ており⁴⁶⁾, MOPPを中心とする化学療法の成績はIからIV期の全症例で65%の5年生存率に達している³⁰⁾。この治療成績の相違は, 本邦では組織学的にNSが少なく予後が悪いMC症例の頻度が高い点, 欧米の治療法をそのまま日本人に適用することは体力的に困難であることに起因するといわれている⁴⁵⁾。日本人に合ったきめこまかな治療計画が必要と思われる。

7.2 非ホジキンリンパ腫の治療成績

われわれの経験した非ホジキンリンパ腫の新鮮症例119例の性別および年齢分布を示す (Fig. 16)。男女比はほぼ同数であり, 年齢は男の10歳代にやや多いが50歳から70歳代が最も多く, 平均年齢は53歳であった。病期別分布はI期35例 (29.4%), II期47例 (39.5%), III期20例 (16.8%), IV期17例 (14.3%) である (Fig. 17)。ここでI+II期の症例82例を発生部位別にみると, Waldeyer 輪42例 (52.5%), 頭頸部で Waldeyer 輪を除く節外性22例 (26.9%), 頭頸部のリンパ節12例 (14.6%) と頭頸部から発生した症例が全体の9割を越え, 頭頸部以外からはわずか6例 (7.3%) にすぎない。

新鮮症例119例の治療成績を Table 5 に示す。

年度による病期の片寄りを補正する意味からI+II期, III+IV期, 全病期に分けて

Age and sex distribution of patients

with non-Hodgkin's lymphoma

Fig. 16. Age and sex distribution of patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Fig. 17. Stage distribution of patients with non-Hodgkin's lymphoma.

Table 5. Cumulative crude survival rate (%) of non-Hodgkin's lymphoma.

Years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Stage I	30/35 (85.7)	22/28 (81.5)	14/21 (66.7)	9/18 (50.0)	7/13 (53.8)	7/11 (63.6)	3/6 (50.0)	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)	0/1 (0)	—
II	34/47 (72.3)	28/45 (62.2)	22/41 (53.7)	19/36 (52.8)	14/31 (45.2)	10/23 (43.5)	9/21 (42.9)	7/18 (38.9)	5/13 (38.5)	3/10 (30.0)	1/4 (25.0)
III	3/10 (30.0)	0/10 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)	0/8 (0)	0/7 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/3 (0)	0/3 (0)	0/1 (0)
IV	8/27 (29.6)	5/26 (19.2)	4/22 (18.2)	3/20 (15.0)	2/19 (10.5)	2/18 (11.1)	1/11 (9.0)	1/10 (10.0)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0/3 (0)
total	75/119 (63.0)	55/109 (50.5)	40/93 (43.0)	31/83 (37.3)	23/71 (32.4)	23/61 (37.7)	13/43 (30.0)	11/37 (29.7)	9/28 (32.1)	4/21 (19.0)	1/8 (12.5)

Shinshu University 1971. 1—1981. 12

治療成績を求めると **Fig. 18** となる。I + II期では1年生存78%, 3年58.1%, 5年47.5%, 7年44%, 11年25%であり, III + IV期では1年生存29.8%, 3年12.5%, 5年以降10%以下となる。

一方, I + II期の84例の中で頭頸部初発の77例の累積粗生存率を Waldeyer 輪, Waldeyer 輪を除く節外性(歯肉, 副鼻腔など), 頸部リンパ節の3者に分けて求めると **Fig. 19** となる。Waldeyer 輪初発および節外性に比べて頸部リンパ節原発は明らかに予後が悪い。Rapap-

port 分類を行った症例で頻度の高い DPDL と DH の治療成績を **Table 6** に示す。前者に比べ後者の成績が悪い。

治療成績の比較は対象となる母集団の構成に相違があるために, 必ずしも同一の基準で行えるものではないが最近10年間の諸施設からの報告を要約する。5年生存率でI期は40%から80%^{47)~53)}, II期は20%から60%^{47)~53)}, III期で10%^{49)51)~54)}, IV期で10%未満である⁴⁹⁾⁵⁰⁾⁵³⁾。病理分類別では, I期とII期を併せた報告で

Fig. 18. Cumulative crude survival rate of non-Hodgkin's lymphoma (stage I+II, III+IV, all cases).

Fig. 19. Cumulative crude survival rate of stage I-II non-Hodgkin's lymphoma according to primary site.

Table 6. Cumulative crude survival rate (%) of DPDL and DH Lymphoma.

Survival years	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
DPDL (n=18) Stage I: 3, II: 10, III: 3, IV: 2	14/18 (77.8)	12/18 (66.7)	9/16 (56.3)	8/13 (61.5)	6/11 (55.6)	5/9 (55.6)	3/6 (50.0)	2/5 (40.0)	1/4 (25.0)	1/4 (25.0)
DH (n=32) Stage I: 10, II: 13, III: 4, IV: 5	21/32 (65.6)	14/28 (51.9)	10/26 (38.5)	9/26 (34.6)	8/23 (34.8)	6/19 (34.8)	5/15 (31.6)	5/13 (33.3)	4/9 (44.4)	1/4 (25.0)

Shinshu University 1972.1-1981.12

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

結節型は50%から80%台、び慢型で20%から50%台と前者の成績が良い^{50)55)~58)}。頭頸部初発例の部位別成績は、I期とII期を併せた報告で Waldeyer 輪が50%から80%台^{53)54)57)~59)}、節外性もほぼ同様であるが、頸部リンパ節は約40%台と成績が悪い⁵³⁾⁵⁷⁾⁵⁹⁾。多くの報告でII期に化学療法を併用することにより治療成績の向上を認めている。

7.3 再発、再燃について

ホジキン病の再発は照射野の近傍が多く、治療は化学療法が中心になる。再発例でも比較的良い効果を得る³⁰⁾⁶⁰⁾。化学療法がもはや適応にならないような余力のない再発症例に少量の放射線治療とハイパーサーミアを併用して7-50月の延命効果を得たという報告もある⁶¹⁾。

頭頸部初発の非ホジキンリンパ腫では照射野内での再発は少なく、多くは照射野から離れた上腹部のリンパ節や上部消化管への再燃が多い^{62)~67)}。その頻度はI+II期の症例の50%前後におよび初回治療後2年以内が多く、特に1年未満の再燃症例の予後が悪い⁶⁴⁾。3年以降の再燃はわれわれの経験ではI+II期の82例中5例(6.1%)に認めた。その再燃部位は脳2例、腹部2例、その他1例であった。最近は中枢神経系への再燃が増加してきている印象をもつ。治療は中枢神経系では放射線治療が²¹⁾、その他の部位では化学療法が中心となり、時に姑息的照射を加える。

8. 悪性リンパ腫の治療に伴う副障害

化学療法に伴う副障害として特に問題となるものに造血障害、感染症、肺線維症、骨壊死⁶⁸⁾、発癌⁶⁹⁾、生殖腺機能低下症、不妊⁷⁰⁾がある。

放射線治療に伴う副障害では唾液腺障害⁷⁵⁾、歯および歯槽の障害、造血障害が比較的多く、甲状腺機能低下症⁷⁰⁾、低身長(小児の場合)⁷¹⁾、高尿酸血症性腎不全⁷²⁾、発癌を稀にみる⁶⁹⁾⁷³⁾⁷⁴⁾。放射線脊髄症⁷⁵⁾、放射線骨壊死⁷⁶⁾、放射線肺炎⁷⁵⁾、放射線心囊炎⁷⁵⁾は治療医の注意によりその発生を予防または減少できる。両者の併用療法ではこれらの障害が相加的、時に相乗的になる。

9. ま と め

悪性腫瘍の中で特異な位置を占める悪性リンパ腫の現状について概略を述べた。その治療はほとんどが放射線療法と化学療法により行われるが、病期分類がきわめて重要になる。各種の診断法は最終的には病期の決定、治療効果の判定および再発・再燃の早期発見のためにある。未確定な諸問題にたいする着実な研究がなされつつ

ある。

謝 辞

稿を終わるに際し、本論文の作製にあたり御指導頂きました当教室の渡辺俊一助教授に、また御校閲を賜りました曾根脩輔教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第40回日本放射線技術学会放射線治療分科会において講演した。

文 献

- 1) 日沼頼夫: 病因—ウィルスとの関係—。悪性リンパ腫のすべて(坂野輝夫, 編), p. 33-40, 南江堂, 東京, (1983)。
- 2) 重松 康: Non-Hodgkin リンパ腫をめぐる現時点での問題点—疫学・病態面から—。臨放, **24**, 1121-1129, (1979)。
- 3) Lukes RJ, Butler JJ: The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **26**, 1063-1081, (1966)。
- 4) 若狭治毅: 悪性リンパ腫の病理。臨放, **18**, 837-849, (1973)。
- 5) Rappaport H: Tumors of Hematopoietic System. Atlas of Tumor Pathology, Section III, Fascicle 8, AFIP, Washington, D. C., (1966)。
- 6) 須知泰山, 田島和雄: 非ホジキンリンパ腫の新病理組織分類。癌と化学療法, **3**, 437-446, (1979)。
- 7) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of Non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*, **49**, 2112-2135, (1982)。
- 8) 栗田宗二, 亀井良孝, 村上 稔, 他: 悪性リンパ腫の中枢神経系侵襲。癌と化学療法, **8**, 1857-1866, (1981)。
- 9) Carbone PP, Kaplan HS, Mussoff K, et al.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.*, **31**, 1860-1861, (1971)。
- 10) 金田浩一: Non-Hodgkin リンパ腫の病期分類—歴史的背景と現分類案の問題点—。臨放, **24**, 1155-1164, (1979)。
- 11) Glatstein E, Trueblood HW, Enright LP, et al.: Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Radio-*

- logy **97**, 425-432, (1970).
- 12) Jones SE, Rosenberg SA and Kaplan HS: Non-Hodgkin's lymphoma. I. Bone marrow involvement. *Cancer*, **29**, 954-960, (1972).
 - 13) Foucar K, McKenna RB, Frizzera G, et al.: Incidence and patterns of bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Blood* **54**, 1417-1422, (1979).
 - 14) 駕海良彦, 中山 親, 鴨井逸馬, 他: RI 診断の価値. *臨放*, **24**, 1181-1189, (1979).
 - 15) 大畑武夫, 渡辺俊一, 今井 豊, 他: 悪性リンパ腫の消化管検査の意義—病期分類と放射線治療成績に関連して—. *日本医放会誌*, **38**, 434-441, (1978).
 - 16) 渡辺俊一: X線診断, 特に消化管X線診断の意義. *臨放*, **24**, 1175-1180, (1979).
 - 17) 茶谷正史, 名木田章, 細木拓也, 他: 腹部悪性リンパ腫のCT診断—特に potential space への広がりについて—. *臨放*, **27**, 711-717, (1982).
 - 18) 茶谷正史, 堀 信一, 吉岡寛康, 他: 悪性リンパ腫における腹部病変のCT診断—リンパ造影との比較検討を中心に—. *臨放*, **26**, 567-573, (1981).
 - 19) Sone S, Higashihara T, Morimoto S, et al.: Potential Spaces of the Mediastinum: CT Pneumomediastinography. *AJR* **138**, 1051-1057, (1982).
 - 20) Muller PR, Ferrucci JT, Harbin WP, et al.: Appearance of Lymphomatous Involvement of the Mesentery by Ultrasonography and Body Computed Tomography: the "Sandwich Sign". *Radiology*, **134**, 467-473, (1980).
 - 21) 今井 豊, 輪湖 正: 中枢神経系悪性リンパ腫の治療経験. *臨放*, **28**, 877-881, (1983).
 - 22) Holtas S, Nyman U and Cronqvist S: Computed tomography of malignant lymphoma of the brain. *Neuroradiology*, **26**, 33-38, (1984).
 - 23) 渡辺俊一: 悪性リンパ腫の骨病変. *日本医放会誌*, **35**, 111-118, (1975).
 - 24) 竹中武昭, 近田千尋, 坂野輝夫, 他: 胃原発悪性リンパ腫の治療—多剤併用化学療法の意義を中心に—. *日癌治療会誌*, **16**, 1310-1316, (1981).
 - 25) 橋本省三, 近藤 誠: 放射線療法(1). Hodgkin 病. 悪性リンパ腫のすべて (坂野輝夫, 編), p. 341-350, 南江堂, 東京, (1983).
 - 26) 木村郁郎, 大巽泰亮: 化学療法(1). Hodgkin 病. 悪性リンパ腫のすべて (坂野輝夫, 編), p. 307-318, 南江堂, 東京, (1983).
 - 27) Kaplan HS: Hodgkin's Disease. p. 279-339, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, (1972).
 - 28) Johnson RE, Thomas LB, Schneiderman M, et al.: Preliminary experience with total nodal irradiation in Hodgkin's disease. *Radiology*, **96**, 603-608, (1970).
 - 29) Kuhn E and Hertelendy A: Hodgkin's disease in the Waldeyer's ring. *Strahlentherapie*, **156**, 154-157, (1980).
 - 30) DeVita VT: The consequence of the chemotherapy of Hodgkin's disease. The 10th David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer*, **47**, 1-13, (1981).
 - 31) Mintz U, Miller JB, Colomb HM, et al.: Pathological Stage I and II Hodgkin's Disease, 1968-1975 Relapses and Results of Retreatment. *Cancer* **44**, 72-79, (1979).
 - 32) Crowther D: Hodgkin's Disease: A Curable Malignancy. *Clinical Radiology* **32**, 241-250, (1981).
 - 33) Andrieu JM, Montagnon B, Asselain B, et al.: Chemotherapy-Radiotherapy Association in Hodgkin's Disease, Clinical Stages IA, II A: Results of a Prospective Clinical Trial with 166 Patients. *Cancer*, **46**, 2126-2130, (1980).
 - 34) Johnson RE: Total body irradiation (TBI) as primary therapy for advanced lymphosarcoma. *Cancer*, **35**, 242-246, (1975).
 - 35) Chaffey JT, Rosenthal DS, Moloney WC, et al.: Total body irradiation as treatment for lymphosarcoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **1**, 399-405, (1976).
 - 36) Dobbs HJ, Barrett A, Rostom AY, et al.: Total-body irradiation in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Radiol.*, 878-881, (1981).
 - 37) 山下 孝, 池内順子, 杉本東一, 他: Lymphocytic lymphoma stage IV 4例に対する全身X線照射の経験. *臨放*, **27**, 1365-1369, (1982).
 - 38) Goffinet DR, Glatstein F, Fuks Z, et al.: Abdominal irradiation in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*, **37**, 2797-2806, (1976).
 - 39) 田口信行: 小児における特徴. 悪性リンパ腫のすべて

悪性腫瘍の診断から治療まで—悪性リンパ腫について— (今井)

- て (坂野 輝夫, 編), p. 232-239, 南江堂, 東京, (1983).
- 40) Hoogstraten B, Owens AH, Lenhard RE, et al.: Combination chemotherapy in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Blood*, **33**, 370-378, (1968).
 - 41) 木村禧代二, 坂井保信, 近田千尋, 他: 悪性リンパ腫の化学療法. 最新医学**24**, 816-824, (1969).
 - 42) Coltman CA Jr: Adriamycin (NSC-123127 in the treatment of lymphoma; Southwest Oncology Group studies. *Cancer Chemother. Rep.* **6**, 375-380, (1975).
 - 43) 真崎規江: 集学的療法. 悪性リンパ腫のすべて, (坂野輝夫, 編), p. 367-377, 南江堂, 東京, (1983).
 - 44) 小林敏雄, 清野邦弘: 再発, 進展および終末像. 悪性リンパ腫のすべて, (坂野輝夫, 編), p. 299-305, (1983).
 - 45) 早瀬尚文, 神宮賢一, 中田 肇, 他: Stage I, II の Hodgkin 病の放射線治療成績の検討. 日本医放会誌, **38**, 765-772, (1978).
 - 46) Fuller LM, Madoc-Jones H, Gamble JF, et al.: New assessment of the prognostic significance of the histopathology in Hodgkin's disease for laparotomy-negative stage I and II patients. *Cancer*, **39**, 2174-2182, (1977).
 - 47) 金田浩一: 悪性リンパ腫の放射線治療の現況ならびに化学療法との併用. 癌と化学療法, **2**, 741-751, (1975).
 - 48) Tubiana M, Pouillart P, Hayat M, et al.: Results of radiotherapy in stages I and II of non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Cancer*, **31**, (Suppl. II), 402-412, (1975).
 - 49) Musshoff K and Schmidt Vollmer: Prognostic significance of primary site after radiotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Cancer*, **31**, (Suppl. II), 425-434, (1975).
 - 50) 森田和夫, 久保田昌宏, 牟田信義: 悪性リンパ腫, 特に細網肉腫の放射線治療成績の検討. 日本医放会誌, **37**, 463-471, (1977).
 - 51) 真崎規江, 池田 恢, 重松 康: 放射線療法を主体とした治療—悪性リンパ腫の放射線治療成績と化学療法の役割—. 癌の臨床, **23**, 1177-1181, (1977).
 - 52) Hoppe RT, Burke JS, Glatstein E, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma involvement of Waldeyer's ring. *Cancer*, **42**, 1096-1104, (1978).
 - 53) 小幡康範, 渡辺道子, 森物皓三, 他: 頭頸部原発悪性リンパ腫の放射線治療成績. 癌の臨床, **27**, 1779-1787, (1981).
 - 54) Hagberg H, Glimelius B and Sundstrom C: Radiation therapy of non-Hodgkin's lymphoma stage I and II. *Acta Radiologica, Oncology*, **21**, 145-150, (1982).
 - 55) Peckham MJ, Gray JP, Hamlin I, et al.: Survival in localized nodal and extra nodal non-Hodgkin's lymphomata. *Brit. J. Cancer*, **31**(Suppl. II), 413-424, (1975).
 - 56) Bitran JD, Golomb HM, Ultmann JE, et al.: Non-Hodgkin's lymphoma, poorly differentiated lymphocytic and mixed cell type. Results of sequential staging procedures, response to therapy, and survival of 100 patients *Cancer*, **42**, 88-95, (1978).
 - 57) 早瀬尚文, 神宮賢一, 中田 肇, 他: Stage I, II の Non-Hodgkin リンパ腫の放射線治療成績の検討. 日本医放会誌, **38**, 773-781, (1978).
 - 58) Horiuchi J, Okuyama T, Matsubara S, et al.: Extranodal non-Hodgkin's lymphoma in the head and neck, irradiation and clinical course. *Acta Radiologica, Oncology*, **31**, 393-399, (1982).
 - 59) 渋谷 均, 堀内淳一, 神山隆一: 各種治療法と治療成績, Non-hodgkin 悪性リンパ腫の放射線治療. 臨床血液, **24**, 330-336, (1983).
 - 60) Santoro A, Bonadonna G: Prolonged disease-free survival in MOPP-resistant Hodgkin's disease after treatment with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD). *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2**, 101-105, (1979).
 - 61) Holt, JAG: Alternative therapy for recurrent Hodgkin's disease. Radiotherapy combined with hyperthermia by electromagnetic radiation to create complete remission in 11 patients without morbidity. *Brit. J. Radiol*, **53**, 1061-1067, (1980).
 - 62) 金田浩一, 津屋 旭: 悪性リンパ腫の放射線治療, 特に細網肉腫について. 日本医放会誌, **31**, 528-539, (1971).
 - 63) 堀内淳一, 奥山武雄, 足立 正: 悪性リンパ腫の放射線治療成績とその検討. 日本医放会誌, **31**, 1026-1033, (1971).
 - 64) 真崎規江, 重松 康, 池田 恢: 細網肉腫における

- 治療後の再燃と予後. 日本医放会誌, **33**, 19-23, (1973).
- 65) 堀内淳一, 奥山武雄, 松原 升, 他: 細網肉腫の放射線治療後の進展様式と予後. 日本医放会誌, **36**, 35-42, (1976).
- 66) 池田 恢, 真崎規江, 打田日出夫, 他: 頭頸部の悪性リンパ腫の進展, 再燃様式とその診断法に関する検討. 日本医放会誌, **37**, 554-561, (1977).
- 67) 清野邦弘, 輪湖 正, 大畑武夫, 他: 悪性リンパ腫の進展経過とその終末像. 日本医放会誌, **38**, 539-546, (1978).
- 68) Timothy AR, Tucker AK, Park WM, et al.: Osteonecrosis in Hodgkin's disease. *Brit. J. Radiol.*, **51**, 328-332, (1978).
- 69) Baccarani M, Bosi A and Papa G: Second Malignancy in Patients Treated for Hodgkin's Disease. *Cancer*, **46**, 1735-1740, (1980).
- 70) Colby TV, Hoppe RT and Warnke RA: Hodgkin's Disease at Autopsy: 1972-1977. *Cancer* **47**, 1852-1862, (1981).
- 71) Wilimas J, Thompson E and Smith KL: Long-Term Results of Treatment of Children and Adolescents with Hodgkin's Disease. *Cancer*, **46**, 2123-2125, (1980).
- 72) 峯 博子, 渋谷 均, 松原 升, 他: 悪性リンパ腫の放射線治療による高尿酸血症性急性腎不全の一例. 臨放, **24**, 495-498, (1979).
- 73) Weshler Z, Krasnokuki D, Peshin Y, et al.: Thyroid carcinoma induced by irradiation for Hodgkin's disease, Report of a case. *Acta Radiologica Oncology*, **17**, 383-386, (1978).
- 74) Amin R: Follicular carcinoma of the thyroid following radiotherapy for Hodgkin's disease. *Brit. J. Radiol.*, 768-769, (1983).
- 75) Svahn-Tapper G, Baldetorp L and Land berg T: Mantle treatment of Hodgkin's disease, Results and side effects. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, **15**, 369-386, (1976).
- 76) Kaplan HS: Hodgkin's Disease. p. 377-378, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, (1972).