術前の VEMP 療法が著効を奏したと思われる 続発性胃細網肉腫の 1 例

大阪市立大学第 1 外科（主任：梅山 馨教授）

藤 本 泰 久 曾 和 融 生 高 井 敏 昭
鄭 容 錫 北 村 輝 男 冬 広 雄 一
吉 川 和 彦 深 水 昭 中 尾 昭 一
三 木 篤 志 大 北 日 吉 青 木 豊 明
松 沢 博 梅 山 馨

大阪市立大学第 3 内科 小 林 絢 三

大阪メディカルセンター 赤 土 洋 三

A CASE OF SECONDARY RETICULOSARCOMA OF THE STOMACH SUCCESSFULLY TREATED WITH PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY

Yasuhisa FUJIMOTO, Michio SOWA, Toshiaki TAKAI, Yoshaku TEI, Teruo KITAMURA,
Yuichi FUYUHIRO, Kazuhiko YOSHIKAWA, Akira FUKAMIZU, Shoichi NAKAO,
Atsushi MIKI, Hiroyoshi OHKITA, Toyoaki AOKI,
Hiroshi MATSUZAWA and Kaoru UMEYAMA

1 st Department of Surgery, Osaka City University Medical School
(Director : Prof. Kaoru Umeyama)

Junzo KOBAYASHI

3 rd Department of Medicine, Osaka City University Medical School

Yozo SHAKUDO

Osaka Medical Center

症例は、49歳女性、両側頸部リンパ節および扁桃腫脹を認め、胃腸透視、内視鏡および生検で続発性胃細網肉腫と診断した。VEMP 療法施行後、胃内視鏡所見にて、潰瘍病変の縮小化および周堤の平坦化を認め、頸部リンパ節腫脹と扁桃腫脹の消失した時点で、胃切除術を施行した。切除標本の病理組織所見で、胃病変に腫瘍細胞の消失と、廓清所属リンパ節での著明な腫瘍細胞の壊死がみられ、術前の VEMP 療法が奏効したと思われる症例を報告した。

以上のことより、胃悪性リンパ腫の治療には、術前の適確な診断は無論のこと、術前化学療法が必要であり、さらに胃癌に準じた根治手術を行うことが重要であることを強調した。また化学療法が著効を示した本邦での胃悪性リンパ腫症例を集計し、若干の考察を加えた。

I はじめに

胃の悪性リンパ腫は、比較的稀な疾患で、また胃癌との鑑別の困難な症例が稀でなく、内視鏡検査技術の発達した今日でさえ、術前に確診が得られない場合が多い。本症は胃に原発する場合と、全身性の悪性リンパ腫症に続発する場合とがある。したがって、胃に認められた悪性リンパ腫が、原発性が続発性を臨床的に判定することは、治療、予後の決定に極めて重要な点である。

従来より悪性リンパ腫は、放射線療法や化学療法に対して感受性が高いとされている。

本症の治療方針の選択は、臨床的に生検や胃腸透視、内視鏡、臨床経過、肝脾所見などを参考にして、病期分類を行い、決定されねばならないが、外科的切除の予後がかなりよいものがあることから、胃癌に準じた手術が行なわれることが多い。

今回われわれは、続発性胃細網肉腫と診断し、術前 VEMP 療法を施行した結果、頸部リンパ節、扁桃腫大の著明な縮小と、胃病変の内視鏡像の著明な改善がみられ、切除胃においても潰瘍病変部には腫瘍細胞は認められず、化学療法が著効を示したと思われる症例を経験したので、その臨床経過とともに若干の文献的考察を加え報告する。

II 症 例

症例：49歳、女性。旅館業。

主訴：両側頸部腫瘍、体重減少。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：約1年前より、糖尿病と高血圧に罹患している。

現病歴：入院約4カ月前より、両側頸部にそれぞれ小指頭大の無痛性腫瘍に気づき、近医にて急性リンパ節炎の診断で投薬を受けたが、徐々に増大する傾向にあった。精査のため、約1カ月前に胃腸透視、胃内視鏡検査、生検を受け、胃悪性リンパ腫と診断され、昭和54年3月14日当科に紹介され入院した。

体重減少は、約半年間で約10kgであった。

入院時現症：体格、栄養中等度。貧血、黄疸を認めず、両側頸部に指頭大、弾性硬の無痛性リンパ節腫脹を認めた。左扁桃は鳩卵大の腫脹がみられ、胸部は理学的に異常所見なく、腹部は平坦、軟で、肝、脾、腎はいずれも触知しなかった。

入院時検査所見（表1）：一般血液検査では、軽度の白血球増多を認め、肝機能検査では、LDH 520U と高値を示す以外著変なく、空腹時血糖は131mg/dl と高く、

表1 入院時検査所見

血液検査	Ketone Body: -
R. B. C. : $433 \times 10^4 / \text{mm}^3$	臨床化学検査
W. B. C. : $9,600 / \text{mm}^3$	G. O. T. : 18 U.
白血球分画: 正常	G. P. T. : 14 U.
Hb : 10.5 g/dl	L. D. H. : 520 U.
Ht : 32.2%	T. Bilirubin : 0.3 mg/dl
Platelet : $42.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	T. Protein : 6.8 g/dl
Bleeding time : 3' 00"	T. T. T. : 0.6 U.
Clotting time : 7' 30"	Z. T. T. : 2.1 U.
B. S. G. : $\begin{cases} 1^\circ : 15 \\ 2^\circ : 50 \end{cases}$	T. Cholesterol : 165 mg/dl
検尿	Blood Sugar : 131 mg/dl
pH : 5.0	検便
Protein : ±	潜血反応: 卅
Sugar : +	腎機能
	異常なし

図 1

尿糖も(+)であった。

胃腸透視所見（図1）：昭和54年3月20日の胃腸透視では、胃前庭部、胃角部前壁、胃体部前壁に、比較的鮮明な周堤隆起を伴うほぼ円形潰瘍を認め、胃悪性リンパ腫の疑いであった。

胃内視鏡所見（図2）：昭和54年2月26日の内視鏡では、図左上段のごとく、胃角部やや右側前壁に近接した2個と、図右上段のごとく、胃体部前壁に1個の円形潰瘍性病変を認め、図左下段のごとく、胃角部の潰瘍の近接像では、不整形で比較的境界鮮明な周堤の隆起と、一部潰瘍部に突出した粘膜の肥厚像がみられた。

生検組織所見（図3）：クロマチンに濃染した核と乏しい胞体よりなる細胞群がみられ、細胞の形態は pleomorphism が強く、リンパ細網系細胞を思わせる細胞の増生がみられ、同標本の PAS 染色は陰性であった。

以上の所見から細網肉腫と診断した。

入院後経過：VEMP 療法（Vincristin 1mg/週、Endo-

図 2

図 3

xan 50mg/日, 6MP 50mg/日, Prednisolone 30mg/日) を10日間施行後, 頸部リンパ節, 扁桃腫脹の縮少傾向とともに, 昭和54年4月18日の内視鏡所見にて, 前回見られた様な周堤を有する潰瘍病変は平坦化しており, またその縮少化がみられた(図4).

さらに VEMP 療法を12日間施行後には, 頸部リンパ節腫脹と扁桃腫脹は著明に消退した.

手術所見: 昭和54年5月1日全麻下で開腹した. 肝, 脾に異常なく, 腹水は認めなかった. 胃は前庭部から胃体部にかけて, 比較的軟な硬結を触れたが, 漿膜面は異常を認めなかった. 所属リンパ節は, 右噴門, 幽門上, 幽門下, 腹腔動脈周囲リンパ節が拇指頭大に腫脹しており, その剖面は灰白色で, 迅速凍結切片で壊死に陥って

いるのが確認された. 胃全摘出術およびリンパ節廓清術(R₂), 脾合併切除術を施行した. Ann Arbor 会議²¹⁾の Hodgkin 病の病期分類に準じて分類すると, stage III_Eであった.

切除標本所見(図5): 胃角部前壁から大弯にかけて, 3.7×1.0cm 大, 1.5×1.0cm 大の2個, 胃体部前壁に, 2.5×0.8cm 大の1個の浅い不整形の潰瘍があり, 辺縁は各々平滑, 鋭であり, 辺縁粘膜との境界は明瞭で, 発赤, びらん等認めず, 術前のX線, 内視鏡所見と比べて, 著明な潰瘍の縮少と辺縁隆起の平坦化が認められた.

病理組織所見(図6): 何れの潰瘍も UI II の浅い潰瘍で, 粘膜筋板と固有筋層との癒合もみられず, 潰瘍底部辺縁に円形細胞の浸潤を認める以外に腫瘍細胞は認められなかった.

所属リンパ節は完全に壊死巣に置換されており(図7), reticulin fiber と思われる銀線維の増生を認め, 銀線維に囲まれた, 壊死に陥ったと思われる腫瘍細胞がみられた.

したがって, 下里ら²²⁾の抗癌剤治療効果の組織学的判定基準によると, 胃病巣においては Grade IV, 所属リンパ節においては Grade III の効果判定であった.

術後経過: 術後 VEMP 療法を6週間施行し軽快退院したが, 1年3カ月後頸部リンパ節に再発し, 全身衰弱にて死亡した. しかし, 腹部には再発の兆候はみられなかった.

図 4

図 5

図 7

図 6

III 考 察

悪性リンパ腫は、全身のリンパ節に発生しこれを系統的に侵す全身疾患であるが、なかには胃のリンパ濾胞に原発するものや、全身性悪性リンパ腫症の一病変として胃に発生するものも少数あり、それぞれ原発性、続発性胃悪性リンパ腫に分類されている¹⁾²⁾³⁾。

すなわち、消化管の細網肉腫に関する発生と蔓延形式については、単中心性に発症し、病巣からの転移により蔓延する型とする考え方と、リンパ節のそれと同様に、多中心性系統的発生による肉腫症の一分症として、消化管臓器に細網肉腫の発生がみられたとする考え方がある。前者の場合は、原発性細網肉腫とし、一方消化管の病巣の発見時期より、頸部リンパ節、あるいは扁桃等

表 2 化学療法により著効を示した胃悪性リンパ腫症例（本邦報告例）

	報告者	症 例	組織診断 (生検)	腫 瘍 占居部位	肉眼型	化学療法	効 果				予 後
							自覚症状	胃透視	胃内視鏡	備 考	
1	中野ら ¹⁴⁾ (1970)	1例	胃ホジキン氏病	C	不 明	Bleomycin				切除胃病巣 内に腫瘍細胞認めず	不 明
2	服部ら ¹⁷⁾ (1973)	53歳, ♂	胃リンパ肉腫	MCA	腫瘍形成型	VEMP	消失	改善	改善		6ヵ月後, 1年後再発その 都度VEMP療法で改善 1年10ヵ月後良好
3		68歳, ♂	胃細胞肉腫	MCA	腫瘍形成型	VEMP	消失	改善	改善		6ヵ月後良好
4	檜山ら ¹⁵⁾ (1973)	74歳, ♀	胃細胞肉腫 (全身型)	MCA	腫瘍形成型	不 明		改善	改善	剖検時, 胃 に腫瘍細胞認めず	1年7ヵ月後他病死
5	檜山ら ⁵⁾ (1974)	53歳, ♀	胃細胞肉腫 (全身型)	CM	びまん浸潤型	VCR+EX+P			改善	剖検時, 胃 に腫瘍細胞認めず	1年2ヵ月後再発, 胃出血 胃穿孔にて死亡
6	林 ら ¹⁶⁾ (1975)	66歳, ♂	胃細胞肉腫 (原発型)	AM	浸潤潰瘍型	VEMP	消失		改善		4ヵ月後良好
7		33歳, ♂	胃細胞肉腫 (全身型)	MCA	びまん浸潤型	VCR+6MP +Bleomycin	消失		改善		6ヵ月後再発悪化にて 死 亡
8	武藤ら ¹⁸⁾ (1976)	62歳, ♀	胃細胞肉腫 (原発型)	A	浸潤潰瘍型	VCR+EX+P +Adriamycin		改善	改善		9ヵ月後良好
9	川崎ら ²⁰⁾ (1980)	66歳, ♀	胃細胞肉腫 (原発型)	MC	浸潤潰瘍型	化学療法+X線 照射 (2000rad)		改善	改善	改善 一部良性 潰瘍化	10ヵ月後全身衰弱と食道下 部への再悪化にて死亡
10	自験例 (1979)	49歳, ♀	胃細胞肉腫 (全身型)	MA	浸潤潰瘍型	VEMP			改善	切除胃病巣 内に腫瘍細胞認めず	1年3ヵ月後頸部, 肩鎖に 再発, 全身衰弱にて死亡

の系統的なリンパ細胞系組織の病巣が先行する場合は、
続発性細胞肉腫としている。しかしながら、実際臨床の
経過の上で、両者を区別するのが必ずしも容易でない症
例が存在することがあり、原発性、続発性を明確に出来
ない場合がある。これらの問題については、本症の発生
蔓延形式および治療を考える上に、極めて重要であると
考えている。

自験例では、両側頸部リンパ節腫脹を初発症状として
発症し、4ヵ月後胃腸透視、内視鏡検査により胃病巣が
発見された症例で、続発性胃細胞肉腫と考えられた。

一般に胃悪性リンパ腫の臨床診断では、胃癌との鑑別
が困難とされており、黄ら⁴⁾は初回内視鏡検査で、25例
中20例を胃癌、4例を reactive lymphoreticular hyperp-
lasia や潰瘍と診断し、肉腫と診断したものは1例のみ
であったと報告している。また檜山ら⁵⁾も、14例中7例
を胃癌と診断している。生検においても、その確定診断
率は60~70%であり⁴⁾⁵⁾、胃癌に比べると低率で、鈴木
ら⁹⁾はとくに潰瘍辺縁からの生検が有用であると述べ、
生検を行う際の採取部位の重要性を強調している。

治療面では、胃癌と同様に早期診断による早期手術が
最良の方法であることには異論なく、勝村ら⁷⁾は、巨大
な病巣においてもなお限局性増殖を営んでいるものが多い
ことから、積極的な手術療法を勧めている。術式にお
いても山本ら⁸⁾は、胃悪性リンパ腫根治手術症例のうち
に、腹腔内リンパ節転移のみられたものが3例あったと

報告し、胃癌に準じたリンパ節廓清が必要であると述べて
いる。

しかし、大井ら⁹⁾が述べているごとく、胃悪性リンパ
腫の転移は61.4%にみられ、続発性の胃悪性リンパ腫
や、限局性と考えられていたものが、全身性へ移行した
症例などにおいては、手術療法だけで十分な効果を期待
することは困難で、化学療法や放射線療法にたよるざる
を得ない。たとえ限局例においても、小堀ら¹⁰⁾は手術療
法に化学療法や放射線療法を併用する方が、手術療法のみ
と比べて予後が良好であることを指摘している。

放射線療法は、ホジキン氏病の多い欧米において、
その有効性が報告され広く行なわれている¹¹⁾¹²⁾。Loehr
ら¹²⁾は、手術療法に根治的放射線療法 (3,000~4,000
rad) 併用例で13例中11例が5年生存したと報告しており、
また Kahn ら¹³⁾もその放射線併用療法の予後が良好
であったと述べている。しかし本邦においては余り行な
われておらず、むしろ化学療法の併用が広く行なわれて
おり、われわれの経験した症例のごとく、化学療法での
著効例、寛解例が最近数例報告されて来ている。中野
ら¹⁴⁾は、胃ホジキン氏病で術前プレオマイシン250mg
を投与することにより、切除胃病巣に腫瘍組織を認めな
かったと報告し、檜山ら¹⁵⁾は、全身性胃細胞肉腫で、化
学療法と放射線療法を施行し、内視鏡所見で著しい改善
を認め、他病死後の剖検でも胃に腫瘍組織は認め得な
かったと報告している。

また林ら¹⁶⁾、服部ら¹⁷⁾は、胃悪性リンパ腫に VEMP 療法で、同じく武藤ら¹⁸⁾は CHOP 療法で、それぞれ内視鏡的に著しい改善を認めた症例を報告している。また佐藤ら¹⁹⁾は、胃悪性リンパ腫の全身性 4 例、限局性 2 例に VEMP 療法を施行し、全例に潰瘍辺縁隆起の平低化と潰瘍の縮小および瘢痕化を認めたと報告している。自験例でも、VEMP 投与 10 日目の内視鏡所見で、辺縁隆起の平低化と潰瘍の縮小がみられた。これは、辺縁粘膜下の腫瘍細胞の壊死脱落による変化と考えられた。

しかし檜山ら⁵⁾は、全身性胃リンパ肉腫で VEP 療法を施行後、一度胃病変の治療を認めたが、1 年後に巨大すう壁を伴う再発胃病変を認めたため、再び VEP 療法を施行したところ、内視鏡的に広い地図状の潰瘍がみられるようになり、その後まもなく大量の出血と胃穿孔のため死亡したとの症例を報告している。これは化学療法による腫瘍組織の massive な崩壊のためと考えられ、化学療法を施行する際には、頻回の内視鏡ならびに生検診断による胃病変の消長を厳重にチェックし、かかる合併症の防止につとめる必要のあることを指摘している。

化学療法により著効を示した胃悪性リンパ腫症例の本邦報告例は図 2 のごとくであるが、術前の VEMP 療法を含めた化学療法が著効を示した事と、組織診断、腫瘍占居部位、肉眼形態との間には一定の傾向は見い出せなかった。また長期追跡例では、再発例も数例みられている。以上のごとく、化学療法は胃悪性リンパ腫に著効を示す症例のあることより、積極的に行なうべきであると考えられる。しかし、これらのなかで自験例のごとく術前に化学療法が施行された症例は、中野ら¹⁴⁾の 1 例のみであった。自験例では、入院時すでに頸部リンパ節、扁桃腫脹を伴った所謂続発性胃細網肉腫症と考え、術前化学療法を施行した症例であって、リンパ節腫脹および扁桃腫脹が消失した時点において、胃切除術を施行し、切除胃における腫瘍細胞の消失と、また廓清所属リンパ節での著明な腫瘍細胞の壊死像がみられ、明らかに化学療法が奏効したと思われる症例であった。したがって、胃悪性リンパ腫の治療には、胃癌に準じた根治手術と同時に、化学療法の併用が特に重要であると考えられた。

IV まとめ

頸部リンパ節腫脹、扁桃腫脹を伴った、続発性胃細網肉腫症例に対し、術前に VEMP 療法を施行し、リンパ節、扁桃腫大の著明な縮小と、胃内視鏡検査での胃病変の著しい改善、ならびに切除胃の病理検査での腫瘍細胞の消失、所属リンパ節の腫瘍細胞の壊死化を認めた症例

を報告した。また、本邦報告例についても考察を加え、本症の治療には術前化学療法の施行が極めて重要であり、術後の化学療法とともに治療成績の向上に有用であることを強調した。

本論文の要旨は第 25 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会で発表した。また、本症例の病理組織所見について、本学中検助教教授寺島寛先生の御教示を得たことを感謝致します。

文 献

- 1) Buschke, F. and Cantril, S.T.: Secondary lymphosarcoma of the stomach. *Am. J. Roent. & Radiotherapy*, 49: 450—454, 1943.
- 2) 星 信男, 那珂通矩, 高倉 稔: 左口蓋扁桃及び左頸部淋巴腺細網肉腫摘出後に症状を現わした胃細網肉腫の 1 例, *東北医誌*, 58: 409—411, 1958.
- 3) Spinelli, P., Gullo, C.L. and Pizzetti, P.: Endoscopic diagnosis of gastric lymphomas. *Endoscopy*, 12: 211—214, 1980.
- 4) 黄 沾, 小黒八七郎, 吉田雅子他: 原発性胃肉腫の内視鏡診断と病理, *Progress of Digestive Endoscopy*, 4: 21—24, 1974.
- 5) 檜山 護, 福地創太郎, 望月孝規: 胃悪性リンパ腫の内視鏡ならびに生検診断と非手術例の臨床的経過観察成績, *Progress of Digestive Endoscopy*, 4: 25—29, 1974.
- 6) 鈴木博孝, 高瀬靖広, 榊原 宣: 消化管肉腫の内視鏡診断の反省, *Progress of Digestive Endoscopy*, 4: 16—20, 1974.
- 7) 勝村達喜, 柳本誠一郎, 高原郁夫: 原発性胃肉腫について, *外科診療*, 13: 691—699, 1971.
- 8) 山本 浩, 吉川謙蔵, 北岡久三他: 胃に発生した非上皮性腫瘍の臨床的ならびに病理学的考察, *外科*, 32: 876—886, 1970.
- 9) 大井 実, 三穂乙実, 伊東 保他: 非癌性胃腫瘍, *外科*, 29: 112—133, 1967.
- 10) 小堀陽一郎, 島津久明, 保阪茂文他: 胃肉腫の臨床. 病理学的所見と予後からみた治療方針の検討, *外科*, 40: 419—424, 1978.
- 11) Freeman, C., Berg, J.W. and Cutler, S.J.: Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer*, 28: 252—262, 1972.
- 12) Loehr, W.J., Mujahed, Z., Zahn, F.D., et al.:

- Primary lymphoma of the gastrointestinal tract. *Ann. Surg.*, 170: 232—238, 1969.
- 13) Kahn, L.B., Selzer, G. and Kaschula, R.O.C.: Primary gastrointestinal lymphoma. *Digestive Diseases*, 17: 219—232, 1972.
- 14) 中野 博, 成沢富雄, 早川 勝他: 原発性胃肉腫18例の検討, 外科, 32: 935—941, 1970.
- 15) 檜山 護, 福地創太郎, 望月孝規: 胃悪性リンパ腫の内視鏡診断と生検, 胃と腸, 8: 165—176, 1973.
- 16) 林 茂樹, 小黒八七郎, 鈴木荘太郎他: 化学療法により改善を示した胃悪性リンパ腫の2例, *Progress of Digestive Endoscopy*, 6: 149—151, 1975.
- 17) 服部 武, 岡 勇二, 吉川 敏: 胃肉腫の化学療法 (比較的奏効を呈した2例), 日消会誌, 70: 631, 1973.
- 18) 武藤邦彦, 高田悦雄, 谷 恒明他: 化学療法により消失した胃細網肉腫の1例, *Progress of Digestive Endoscopy*, 9: 186—189, 1976.
- 19) 佐藤邦夫, 海藤 勇, 狩野 敦他: 胃悪性リンパ腫 (含疑) 症例の制癌剤による内視鏡像の変遷, *Gastroenterological Endoscopy*, 19: 369, 1977.
- 20) 川崎恒雄, 高原信敏, 佐藤彰悟他: 化学療法が著効を示した原発性重複細網肉腫の1例, *Gastroenterological Endoscopy*, 22: 1827, 1980.
- 21) Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., et al.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.*, 31: 1860—1861, 1971.
- 22) 下里幸雄, 馬場謙介, 大星章一他: 肺癌に対する Mitomycin C 気管支動脈内投与の病理組織学的検討, 癌の臨床, 14: 945—957, 1968.