原 著

最近の当科における胃原発悪性リンパ腫手術症例の 臨床病理学的検討

広島記念病院外科

藤 本 三喜夫 増 田 哲 彦 中 井 志 郎 河 毛 伸 夫
落久保 裕 之 結 城 常 譜 上 村 健一郎

最近当科で経験した胃原発悪性リンパ腫19症例を検討し以下の知見を得た。

1. リンパ節転率は sm 症例でもすでに25%と高率で、深達度が進むにつれその率および拡がりを増す傾向にあったが、手術時腹膜播種あるいは肝転移を認めた症例はなかった。2. n (+)・n (-) および sm・sm 以上症例の間に有意な生存率の差は認めず、また胃癌取り扱い規約による Stage IV を含めた全症例の5生率は胃癌に比し良好で、これは胃癌と異なる細胞生物学的特性および術後併用化学療法の有効性を示唆する結果と考えられた。3. 組織型では Diffuse large cell type が圧倒的に多く、他の組織型に比し予後不良であった。4. 以上の結果より、胃原発悪性リンパ腫に対しては積極的手術+化学療法が基本であり、Stage 進行例あるいは Diffuse large cell type の組織像を示す症例では、術後の化学療法の重要性はさらに大きいものと考えられた。

索引用語：胃原発悪性リンパ腫，胃切除術，術後多剤併用化学療法

結 言

近年胃原発悪性リンパ腫に対する関心の高さから報告例も増加してきているが、治療法も含めまだ未解決の問題も多い。そこで、自験例の臨床病理学的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

検討対象および方法

1984年4月から1993年3月の10年間に当科で相対的非治癒切除以上の手術を施行し、病理組織学的検索が行われた胃原発悪性リンパ腫19例（同期間の胃悪性腫瘍手術964症例の1.9%に相当）について、佐野分類¹⁾による肉眼型、腫瘍径、深達度、リンパ節転移頻度およびLSG分類²⁾による組織型について検討し、さらにそれぞれの因子の予後に及ぼす影響についても検討した。なお、当科では、病変の広がりおよび病理組織学的検討結果から、術後全症例に VEP (Vincristin 1mg 1回/1週, Endoxan 10mg 1回/2週, Predonin 30 mg 3日投与 4日休薬) あるいは VEPA (VEP+Adriamycin 50mg 1回/2週) を中心とした多剤併用化学療法を併用することとしている。また、組織学的進行程度は胃癌取り扱い規約³⁾に準じ、生存率は

Kaplan-Meier 法によって算出し、統計学的有意差検定は generalized Wilcoxon test を用いた。

成 績

発症年齢は31~83歳（平均58.8歳）にわたり、男性13例女性6例（男女比2：1）と男性に多く発症していた。

多発症例を含めた病変占居部位は、A 領域2病変、M 領域11病変、C 領域に8病変と、M・C 領域に多く発生する傾向にあり（表1）、これに伴い手術術式も、胃全摘10例（うち脾・脾合併切除および横隔膜合併切除をそれぞれ1例に施行）、ついで幽門側切除7例、噴門側切除2例と胃全摘例の比率が高くなっていたが、

表1 占居部位（19症例21病変）

	Ant	Min	Post	Maj	Circ	計 (%)
C	2	1	1	2	2	8 (38%)
M	1	2	2	5	1	11 (52%)
A	1				1	2 (10%)
計 (%)	4 (19%)	3 (15%)	3 (15%)	7 (32%)	4 (19%)	21

1993年11月15日受付 1994年4月4日採用

手術時腹膜播種あるいは肝転移を認めた症例はなかった。

病理組織学的分類は全例 non-Hodgkin lymphoma であり、LSG 分類による組織型では、Diffuse large cell type が19例中10例と大部分を占め、ついで Diffuse small cell type 3例、Diffuse medium-sized cell type 2例、Diffuse mixed type および Follicular large cell type それぞれ1例であった。組織型による累積生存率を検討したところ、Diffuse large cell type の5年生存率（以下5生率）は48%で、その他の組織型の80%に比べ不良であった（図1）。

佐野分類による肉眼型では、表層型2例、隆起型2例、潰瘍型4例、決潰型4例、巨大皺壁型7例と巨大皺壁型が多く、それぞれの平均腫瘍径は 36.5 ± 12.5 , 33.0 ± 3.0 , 67.3 ± 13.0 , 112.0 ± 20.1 , 90.7 ± 18.24 mm で決潰型・巨大皺壁型の病変が有意 ($p < 0.05$) に大き

な傾向を示した（図2）。また、腫瘍径と壁深達度の関係をみたところ、腫瘍径が大きくなるにつれて、深達度も増す傾向にあった（表2）。腫瘍径80mm 以上および未満で累積生存率を比較したところ、腫瘍径80mm 以下の5生率80.8%に対し80mm 以上のそれは42.9%と有意 ($p < 0.05$) に不良であった（図3）。

深達度とリンパ節転移の関係をみたところ、リンパ節転移率は sm 症例ですでに25%（4例中1例）と胃癌に比べ高率で、pm 80%（5例中4例）、ss 75%（4例中3例）、se 以上では83%（6例中5例）と、深達度が進むにつれ転移率およびその拡がりを増す傾向にあった（表3）。リンパ節転移の有無で累積生存率の比較をしたところ、n(−)症例の5生率80%に対しn(+)症例のそれは55.6%で、n(−)症例の予後が良好であったが、統計学的な有意差は認めなかった（図4）。また、壁深達度による累積生存率の検討では、深達度 sm 症例の5生率75%に対し sm 以上のそれも62.3%

図1 病理組織型による累積生存率の比較

表2 壁深達度・腫瘍最大径および予後の関係

	～5cm	5～10cm	10cm～	計
sm	○○	●		4
pm	○○	○	●	5
ss		●●	○	4
se		●○	●●	5
si		●		1
計	5	10	4	19

○ 生存例 ● 死亡例

図2 肉眼形態と腫瘍径の関係

図3 腫瘍最大径による累積生存率の比較

図5 壁深達度による累積生存率の比較

表3 壁深達度・リンパ節転移および予後の関係

	n(-)	n1(+)	n2(+)	n3(+)	n4(+)	計
sm	○○○	○				4
pm	○	●●	○			5
ss	○	○	●●			4
se	○		●●	○	●	5
si		●				1
計	6	6	5	1	1	19

○ 生存例 ● 死亡例

図4 n(-)および(+)による累積生存率の比較

図6 Stageによる累積生存率の比較

により、徐々にその発見頻度も増加している。しかし、胃にみられる悪性リンパ腫には、胃原発のものと全身性悪性リンパ腫の1部分症としての胃病変があり、時としてこの両者の鑑別は容易でない。そこで、今回の検討はDowsonら⁵⁾の消化管原発性悪性リンパ腫の定義、すなわち、①体表リンパ節の腫脹がない。②胸部X線像で縦隔リンパ節の腫大を認めない。③末梢白血球算定で全白血球数およびその分画が正常である。④開腹時消化管病変が主で近隣の所属リンパ節のみが侵されている。⑤肝・脾が侵されていない。の条件を満たす胃原発悪性リンパ腫（以下本症）を対象として検討した。

本症の病変占居部位に関しては、M・C領域に発生する頻度が高いとする報告⁶⁾と前庭部に多いとした報告⁷⁾⁸⁾があるが、自験例ではやはり胃癌における占居部位の頻度(A53%, M33%, C13%)⁹⁾に比べてC・M領域に多く発生していた。また、肉眼形態からは、腫瘍径の大きな巨大皺壁型を示す症例が多く、また胃内多発症例も2例認めたことから、手術術式としては胃全摘術を行った症例が多かった。しかし、高木ら¹⁰⁾が述べているようにリンパ節転移・多臓器浸潤が主たる進展形式であり、手術時腹腔播種・肝転移を認めた症例はなかった。

であり、やはりsm症例の予後が良好であったが、統計学的な有意差は認めなかった(図5)。

胃癌取扱い規約によるStage別の5生率を検討したところ、Stage III・IVのそれはStage I・IIに比し有意に不良であったが、Stage IVを含めた全症例の5生率は65.8%と胃癌に比べ良好であった(図6)。

考 察

胃悪性リンパ腫の発生頻度は胃の全悪性腫瘍の1～2%と比較的希な疾患とされているが⁴⁾、近年の内視鏡技術の進歩および本症に対する関心の高まりなど

わが国では胃を含めた消化管原発性悪性リンパ腫の検討では Hodgkin 病の報告は稀であり、胃ではびまん性大細胞性リンパ腫が圧倒的に多く(72%)、濾胞性リンパ腫(15%)がそれに続き¹¹⁾、びまん型の亜分類では large cell, medium sized cell が主体である¹²⁾とされているが、自験例でも同様に Diffuse large cell type が19例中10例と大部分を占めていた。組織型による予後の違いについては、本症においてもリンパ節性悪性リンパ腫と同様に、follicular type が diffuse type に比し予後良好¹³⁾とする意見と、本症においては組織型による予後の差は認められない¹⁴⁾とする意見に分かれているが、今回のわれわれの検討では Diffuse large cell type の予後はその他の組織型に比べ不良であった。

腫瘍径からの検討では、諸家の報告によると10cm以上の大きな病変が多い¹⁵⁾とされているが、自験例では腫瘍径5～10cm が10例と一番多く、10cm 以上は4例を占めた。腫瘍径と予後の関係では、腫瘍径が大きい症例は予後不良¹⁶⁾とする意見と、両者に関係はない¹³⁾とする意見とがあり、意見の一致をみないが、自験例では腫瘍径が大きくなるにつれて深達度も深くなり、またリンパ節転移頻度およびその広がりを増す傾向にあり、累積生存率からの検討では腫瘍径8cm 以上および未満の間で有意な生存率の差を認めた。

一般の本症のリンパ節転移率は胃癌に比べ高率で、高木ら¹⁰⁾は胃悪性リンパ腫進行例の65%にリンパ節転移を認め、その多くはn2以上であったと報告している。また、深達度との関係について、妹尾ら⁴⁾は深達度sm までの症例でも32%と胃癌に比して高率にリンパ節転移を認めたとしている。多くの報告ではリンパ節転移陽性例の生存率は陰性例のそれに比べて低く、壁深達度に関しても、s 陽性例はs 陰性例に比べ予後不良¹⁸⁾とされている一方で、リンパ節転移は予後に影響を与えないとの報告¹⁹⁾もあり一定の見解はえられていない。今回の自験例の検討では、リンパ節転移率はsm 症例でもすでに25%と胃癌に比べ高率で妹尾ら⁴⁾の報告とほぼ一致し、深達度が進むにつれ転移率は増加する傾向を示していた。しかし、累積生存率からの検討ではn(－)症例の5生率80%に対しn(＋)症例のそれは55.6%で、n(－)症例の予後が良好であったが、統計学的な有意差は認めず、また深達度sm 症例の5生率75%に対しsm 以上のそれも62.3%であり、もちろんsm 症例の予後が良好であったが、やはり統計学的な有意差は認めなかった。さらに、胃癌取扱い規約

による Stage 別の5生率を検討したところ、Stage III・IV のそれは Stage I・II に比し有意に不良であったが、Stage IV を含めた全症例の5生率は65.8%と胃癌に比べ良好であった。言い替えれば本症の場合胃癌と異なり、n(＋)あるいは深達度が深くなり胃癌取扱い規約での Stage が進んでいても、術後化学療法が有効であるため予後がそれほど下らない、すなわち術後化学療法により長期生存も十分期待できることを示唆する結果と考える。

胃癌取扱い規約上 Stage II 以上に相当する本症に対しては、手術以外に補助療法が必要であることに異論を唱えるものはいないが、Stage I に対しては手術のみで補助療法は不要¹⁸⁾とするものから、深達度を考慮しpm 以上のものには Stage I であっても補助療法を考慮すべき²⁰⁾、さらには Stage I に対しても手術＋放射線療法を推奨する意見²¹⁾もあり、Stage I に対する補助療法に関してはまだ定説はないのが現状であるが、当科では Stage I を含めた全症例に投与期間に差はあるものの術後多剤併用化学療法を行う方針をとっている。

最近、放射線と化学療法の併用が良い成績をあげ始めている²²⁾²³⁾ことから、手術の適応を狭くしようとする考えもあるが、胃原発悪性リンパ腫の細胞生物学的な特徴、すなわちリンパ指向性で胃癌のような血行性転移・腹膜播種が少ないこと¹⁰⁾、さらに胃悪性リンパ腫の多くがB細胞型であり前述したように化学療法の有効率は極めて高いこと²⁴⁾より、切除可能な病変をわざわざ非観血的に治療する理由はなく、本症にはとにかく積極的な手術を行い、その切除標本の詳細な検討結果から過不足のない有効かつ適切な化学療法を行うことが第一と考えており、今後とも症例を重ねて検討して行きたい。

結 語

最近当科で経験した胃原発悪性リンパ腫症例を検討し、主に治療法について若干の私見を述べた。

文 献

- 1) 佐野量造：医疾患の臨床病理。医学書院、東京、1974、p257—274
- 2) 須知泰山、若狭治毅、三方淳男他：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) 胃癌研究会編：胃癌取扱い規約、第11版、12、金原出版、東京、1985
- 4) 妹尾恭一、広田映五、小松正伸他：医原発性悪性リ

- ンパ腫 (Non-Hodgikin Lymphoma) 32例の臨床病理学的研究。癌の臨 26: 537—547, 1980
- 5) Dowson IM, Morson BC: Primary Malignant lymphoid tumors of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Brit J Surg 49: 80—89, 1961
- 6) Aozasa K, Tsujimoto M, Inoue A, et al: Primary gastrointestinal lymphoma. Oncology 42: 97—103, 1985
- 7) Mohri N: Primary gastric non-Hodgikin lymphomas in Japan. Virchows Archiv A 411: 459—466, 1987
- 8) Futami K: A clinicopathological study of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia of stomach. Med Bull Fukuoka Univ 17: 159—172, 1990
- 9) 梶谷 銀, 高木国夫: 胃癌根治手術とその遠隔成績。外科治療 39: 679—685, 1978
- 10) 高木国夫, 山本英昭, 岸本秀雄他: 胃悪性リンパ腫の手術的治療と成績。胃と腸 16: 493—501, 1981
- 11) 難波紘二, 佐々木なおみ: 日本人における消化管悪性リンパ腫の特殊性。臨成人病 15: 971—975, 1985
- 12) 森 茂郎: 消化管の悪性リンパ腫。病理と臨 4: 480—485, 1986
- 13) Lim FE, Hartman A, Tar EG, et al: Factors in the prognosis of gastric lymphoma. Cancer 39: 1715—1720, 1977
- 14) 中村敬夫, 田中貞夫, 佐藤栄一他: 胃腸管悪性リンパ腫の病理組織学的検討。癌の臨 28: 301—306, 1982
- 15) 八尾恒良, 中沢三郎, 中村恭一他: 胃悪性リンパ腫の集計成績。胃と腸 15: 906—908, 1980
- 16) Hockey MS, Powell J, Crocker J, et al: Primary gastric lymphoma. Br J Surg 74: 483—487, 1987
- 17) Joseph JI, Latter R: Gastric lymphoma. Am J Clin Pathol 45: 653—669, 1966
- 18) 高木国夫: 消化管悪性リンパ腫の外科治療。外科 48: 1024—1031, 1986
- 19) 北村正次, 荒井邦佳, 宮下 薫他: 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
- 20) Shiu MH, Nisce L, Pinna A, et al: Recent result of multimodal therapy of gastric lymphoma. Cancer 58: 1389—1399, 1986
- 21) Gray GM, Rosenberg SA, Cooper AD, et al: Lymphomas involving the gastrointestinal tract. Gastroenterol 82: 143—152, 1982
- 22) Maor MH, Maddux B, Osbone BM, et al: Stage 1E and 2E non-Hodgkins lymphomas of the stomach. Cancer 54: 2330—2337, 1984
- 23) Taal BG, Jager DH, Burges JMV, et al: Primary non-Hodgkins lymphoma of the stomach: Changing aspects and therapeutic choices. Eur J Cancer Clin Oncol 25: 439—450, 1989
- 24) 下山正徳, 吉田茂昭, 湊 啓輔他: 胃悪性リンパ腫の化学療法。胃と腸 16: 503—517, 1981

CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF RECENT CASES OF PRIMARY MALIGNANT LYMPHOMA
OF THE STOMACH OPERATED ON AT THE DEPARTMENT

Mikio FUJIMOTO, Tetsuhiko MASUDA, Shiro NAKAI, Nobuo KOUMO, Hiroyuki OCHIKUBO,
Tsunetsugu YUKI and Kenichiro UEMURA
Department of Surgery, Hiroshima Kinen Hospital

Recent 19 cases of malignant lymphoma arising in the stomach were clinico-pathologically studied, and the following findings were obtained:

1. The rate of lymph node metastasis was already as high as 25% even in tumors localizing in the submucosal layer. With an increase in depth of invasion the rate and extension of lymph node metastasis tended to increase, but no cases were associated with peritoneal dissemination and liver metastasis at operation.
 2. No significant difference was found between n(+) and n(−) or sm and more than sm. The 5-year survival rate of all cases including those in Stage IV according to the General Rules for the Gastric Cancer Study was better than that of gastric cancer cases. These differences might stem from that the lymphomas had different cytobiological features from carcinomas and postoperative chemotherapy was effective.
 3. Lymphomas of diffuse large cell type were predominant, with a poor prognosis compared with other histologic types.
 4. In conclusion, aggressive operation with chemotherapy is the base line treatment for the malignant lymphoma of the stomach, and more important role of postoperative chemotherapy should be emphasized, if the case is in an advanced stage or diffuse large cell type.
-