

# 悪性リンパ腫の治療に関する研究

## 第 2 編

### 悪性リンパ腫治療における骨髓生検の意義

岡山大学第2内科（主任：木村郁郎教授）

林 恭 一

（昭和61年5月22日受稿）

**Key words :** 悪性リンパ腫  
骨髓生検  
病期診断

#### 緒 言

悪性リンパ腫において病巣の拡がりを正確に診断すること、すなわち、正確な病期診断は、治療方針の決定、治療経過観察や予後推定の指標、あるいは、施設間の情報交換のための基礎的資料として重要である。

悪性リンパ腫では、リンパ組織外諸臓器に侵襲が認められることが稀ではない。なかでも骨髓侵襲は比較的高率とされており<sup>1-3)</sup>、その診断には骨髓穿刺よりも生検のほうが有用<sup>4-6)</sup>との報告もある。著者は悪性リンパ腫に対し、通常の骨髓穿刺とともに、Jamshidi 針<sup>7)</sup>を用いた骨髓生検を行い、本症の骨髓侵襲頻度を検討するとともに、病期設定と治療方針の立案、予後推定、治療経過観察における骨髓生検の意義について検討した。

#### 対象ならびに方法

1975年9月より1982年5月までに岡山大学第2内科で取り扱った悪性リンパ腫症例のうち、骨髓穿刺ならびに骨髓生検を行った Hodgkin 病24例、non-Hodgkin's lymphoma(NHL) 107例、計131例を対象とした(表1)。131例中、確定診断時に病期設定のための検査法のひとつと

してこれらを行ったのは84例(Hodgkin 病13例、NHL71例)で、他の47例は他院での治療後に、初回の骨髓生検が行われた症例であった。対象例では、初回の検索ののち、治療効果判定のため、あるいは、病巣の新しい進展を知るた

Tabl 1. Patient Characteristics

Total number of patients	131 (84)
Mean age	49
Range	17-79
Male/female	87/44
Number of patients with --	
Hodgkin's disease	24 (13)
Non-Hodgkin's lymphoma	107 (71)
Follicular --	
medium-sized cell type	8 (6)
mixed type	1 (1)
large cell type	3 (3)
Diffuse --	
small cell type	9 (7)
medium-sized cell type	34 (19)
mixed type	9 (6)
large cell type	38 (24)
pleomorphic type	2 (2)
Burkitt type	3 (3)

Number in parentheses represent the number of patients examined at diagnosis.

めに、経過中繰り返し本検査法が実施された。

骨髄穿刺には小宮針を使用し、腸骨後部の骨髄より穿刺吸引を行い、通常の塗抹標本を作成した。骨髄生検には Jamshidi 針を使用し、原則として骨髄穿刺の直後に穿刺部位とほぼ同じ部位より生検を行い、可能な症例においては反対側の腸骨からも同時に生検を行った。

塗抹標本は May-Giemsa 染色、生検標本は型のごとく 10% formalin 固定、脱灰後、組織切片を作製し、hematoxylin-eosine 染色により検鏡し、塗抹による細胞診あるいは生検による組織診のいずれかが陽性の場合に骨髄侵襲陽性と診断した。

病期分類は Ann Arbor 分類<sup>8)</sup>に従った。病期診断時の検査法については Ann-Arbor の基準<sup>9)</sup>に従い、骨髄検査のほか、末梢血液像、臨床血液化学検査、胸部 X 線、肝脾アイソトープスキャンなどを routine に行い、リンパ管造影によって病期の変更される可能性のある症例には全例にこれを行った。また、1980年以降の症例の一部には、腹部 CT-scan が併用された。

治療効果の判定については、restaging の結果悪性リンパ腫のすべての病巣が消失し、その効果が 1 ヶ月以上続いた場合を完全寛解とした。治療前に骨髄侵襲が陽性であった症例においては、骨髄を除く他の病変が臨床的に消失した時点で骨髄穿刺と生検を再検し、骨髄病変の消失を確認することにより完全寛解と判定した。

今回の対象となった症例の病理組織標本は病理医の review を受け、特に NHL については Lymphoma Study Group (LSG) に属する病理医の review により LSG 分類<sup>10)</sup>に細分類されたものを用いた。生存曲線の作成と生存期間の算定は Kaplan-Meier 法<sup>11)</sup>、生存曲線の検定は generalized Wilcoxon test<sup>12)</sup>により行った。

## 成 績

### 1. 病理組織型別の骨髄侵襲の頻度

対象例の病理組織型別の骨髄侵襲陽性率を表 2 に示す。確定診断時における陽性率は、Hodgkin 病では 13 例中 0%、NHL では 71 例中 20 例 (28%) であり、NHL のうちでは、diffuse

Table 2. Incidence of Bone Marrow Involvement

	At diagnosis		At diagnosis and during the course of therapy	
	No. of patients examined	No. of patients with marrow involvement(%)	No. of patients examined	No. of patients with marrow involvement(%)
Hodgkin's disease	13	0 (0)	24	2 (8)
Non-Hodgkin's Lymphoma	71	20 (28)	107	41 (38)
Follicular --				
medium	6	1 (17)	8	1 (13)
mixed	1	1 (100)	1	1 (100)
large	3	0 (0)	3	1 (33)
Diffuse --				
small	7	3 (43)	9	4 (44)
medium	19	8 (42 <sup>a</sup> )	34	19 (56 <sup>c</sup> )
mixed	6	3 (50)	9	3 (33)
large	24	3 (13 <sup>b</sup> )	38	8 (21 <sup>d</sup> )
pleomorphic	2	0 (0)	2	2 (100)
Burkitt	3	1 (33)	3	2 (67)

a vs. b, statistically significant at  $P < 0.05$ ; and c vs. d, statistically significant at  $P < 0.01$ . Abbreviations: Medium, medium-sized cell type; mixed, mixed type; large, large cell type; small, small cell type; pleomorphic, pleomorphic type; and Burkitt, Burkitt type.

large cell type (D-large) で24例中13%と比較的低率であったのに比べ、diffuse medium-sized cell type (D-medium) では19例中42%とD-large よりも有意 ( $P < 0.05$ ) に高率であった。また、diffuse small cell type (D-small) とdiffuse mixed type (D-mixed) ではそれぞれ7例中43%、6例中50%と高率で、一方、follicular medium-sized cell type (F-medium) では6例中17%と比較的低率である傾向が示された。治療開始後には、確定診断時に骨髄侵襲陽性であった20例に加え、新たに23例が骨髄侵襲陽性と診断された。これら23例を含めると、全対象例における骨髄侵襲陽性率は、Hodgkin 病で24例中2例(8%)、NHLでは107例中41例(38%)であり、NHLの亜型別陽性率は、確定診断時と同様に、D-large では38例中21%、D-medium では34例中56%と後者に有意 ( $P < 0.01$ ) に高率であった。

Table 3. Site of Extralymphatic Involvement in 31 Patients with Stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma at Diagnosis

Site of involvement	No. of patients	Percentage
Bone marrow	20 (9)	65
Liver	8 (5)	26
Skin	5 (4)	16
Blood	5 (0)	16
GI tract	2 (1)	6
Bone	1 (0)	3

Number in parentheses represent number of patients with a sole extranodal site in an individual site.

2. NHL 症例の確定診断時のリンパ組織外病巣について

確定診断時には NHL71例中31例(44%)がIV期と診断された。これら31例に認められたIV期病巣の部位別頻度を表3に示す。骨髄侵襲は最も高率で31例中20例(65%)に認められ、うち9例は骨髄侵襲が唯一のリンパ節外病変であった。ついで肝侵襲が高率で8例(26%)に認められた。また、5例(16%)には末梢血液中に腫瘍細胞が認められたが、これらの症例ではいずれも骨髄侵襲陽性と診断された。

3. 骨髄検索の病期診断における寄与について

確定診断時に検索し得た NHL71例について、骨髄の検索を行わなかったと仮定して病期分類を行い、その場合の各病期と骨髄侵襲との関係を検討した(表4)。この結果、骨髄を検索しなければI期と診断される8例中1例(13%)、同じくII期16例中3例(19%)、また同じくIII期25例中5例(20%)、計49例中9例(18%)が骨髄侵襲陽性と診断された。換言するとこれら9例は骨髄の検索によってはじめてIV期と判明したことになる。なお骨髄検索前にすでにIV期と診断された22例の骨髄侵襲陽性率は50%であった。

4. 治療歴を有する症例における骨髄侵襲診断時の病巣の分布について

治療開始後に新たに骨髄侵襲陽性と診断した Hodgkin 病2例と NHL21例の計23例における病巣の分布を表5に示す。23例中 Hodgkin 病1例と D-small 1例は他院での化学療法により完全寛解と評価されていたが、当科受診時、前者では原因不明の発熱が、後者では原因不明の

Table 4. Incidence of Bone Marrow Involvement in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma by Stage Determined before Bone Marrow Examination

Stage before bone marrow examination	No. of patients with marrow involvement/no. of patients examined										
	Follicular				Diffuse						Total (%)
	medium	mixed	large	small	medium	mixed	large	pleo	Burkitt		
I	-	-	0/1	1/2	0/2	0/1	0/2	-	-	-	1/8 (13)
II	1/3	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/7	-	0/1	-	3/16 (19)
III	0/2	-	0/1	1/3	2/7	1/2	1/10	-	-	-	5/25 (20)
IV	0/1	-	-	1/1	6/9	2/2	1/5	0/2	1/2	1/2	11/22 (50)

Abbreviations: Medium, medium-sized cell type; mixed, mixed type; large, large cell type; small, small cell type; pleo, pleomorphic type; and Burkitt, Burkitt type.

白血球減少が認められた。これら2例とも当科でrestagingを行った結果、いずれも骨髄以外には病巣が証明されず、骨髄の検索によって初めて再発と診断された。また23例中6例(26%)は、骨髄検索前のrestagingではリンパ節に病変が限局していると考えられた症例であった。

また、経過中にrestagingの結果骨髄侵襲陽性とした他の15例には、同時に、末梢血、肝、消化管などにリンパ節外病変の併存が認められた。

#### 5. 両側より生検を行った場合の陽性率の左右差について

77例に対し、左右両側腸骨より同時に延べ82回の生検を行った。このうち12例に延べ12回の骨髄侵襲が証明されたが、このうち両側の標本ともに骨髄侵襲が証明されたのは10回で、残る2回は片側の標本にのみ侵襲が証明された。

#### 6. 骨髄侵襲診断における骨髄穿刺と生検との有用性の比較について

全対象例131例のうち124例に対し、延べ183回にわたり骨髄生検と穿刺を同一部位より同時に行い、その43回(23%)に骨髄侵襲陽性の所見を得た。この43回の陽性が生検および穿刺という2つの手技にどのように分布するかを検討し、両手技の有用性を比較した。その結果、両手技

Table 5. Distribution of Disease in 23 Patients with Bone Marrow Involvement Detected During the Course of Therapy

Site of active disease other than bone marrow	No. of patients
Absent	2
Limited in lymph nodes	6
Extended to extra-lymphatic site(s)*	15

\* Blood in 8 patients, liver in 5 patients, GI tract in 2 patients, pleura in 1 patient and peritoneum in 1 patient.

Table 6. Diagnostic Value of Bone Marrow Biopsy and Bone Marrow Aspiration

Positive findings with biopsy and aspiration	11 (26%)
Positive findings with biopsy alone	25* (58%)
Positive findings with aspiration alone	7 (16%)
Total	43 (100%)

\* Ten of 25 aspirations were considered "dry tap".

ともに陽性所見が認められたのは43回中11回(26%)であり、生検のみに認められたのは25回(58%)であり、穿刺のみに陽性所見が認められたのは7回(16%)であった(表6)。換言すれば、生検により骨髄侵襲陽性と診断された割合は43回中36回(84%)と高率であったのに対し、穿刺の場合は43回中18回(42%)にとどまっており、診断手技として生検の有用性が示された。なお、生検のみ陽性の場合が25回あったが、この場合の骨髄穿刺についてはうち10回は穿刺にて骨髄液を得ることが出来ず(dry tap)、他の15回は穿刺液の塗抹標本作製は可能であったけれども陽性所見を見出しえなかった。

#### 7. 骨髄侵襲と末梢血所見との関係について

確定診断時に検索したNHL症例について、検索時の末梢血球数を骨髄侵襲陽性群と陰性群に分けて図1に示す。平均値の比較では両群間に有意差はみられなかったが、著明な血球減少例は陽性群に多く、特に赤血球数 $300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満の9例中8例、好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満の3例全例、血小板数 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 未満の4例中3例において骨髄侵襲陽性であった。

#### 8. 病期別ならびに骨髄侵襲の有無別にみた多剤併用療法の効果および予後について

確定診断時に検索したIII期およびIV期のNHLは計51例あり、うち49例には初回治療としてBCOP療法<sup>13)</sup>あるいはAVIP療法<sup>14)</sup>を中心とした多剤併用療法が行われた。これら49例を予後良好とされている組織型群；favorable histology group (F-medium, F-mixedおよびD-small) 9例と、予後不良とされている組織型群；unfavorable histology group (F-large, D-medium, D-mixed, D-large, D-pleomorphicおよびD-Burkitt) 40例の2群に大別<sup>15)</sup>して、病期別ならびに骨髄侵襲の有無別に化学療法の近接効果と予後を検討した。

予後良好とされている組織型を有する9例の寛解効果と生存期間を表7に示す。完全寛解率は骨髄侵襲陰性例において20% (1/5)、陽性例において50% (2/4)であり、明瞭な差は認められなかった。生存期間についてみると、陰性例では5例中1例が4ヵ月で死亡、残る4例が15ヵ月から26ヵ月の間で生存中であるのに対し、

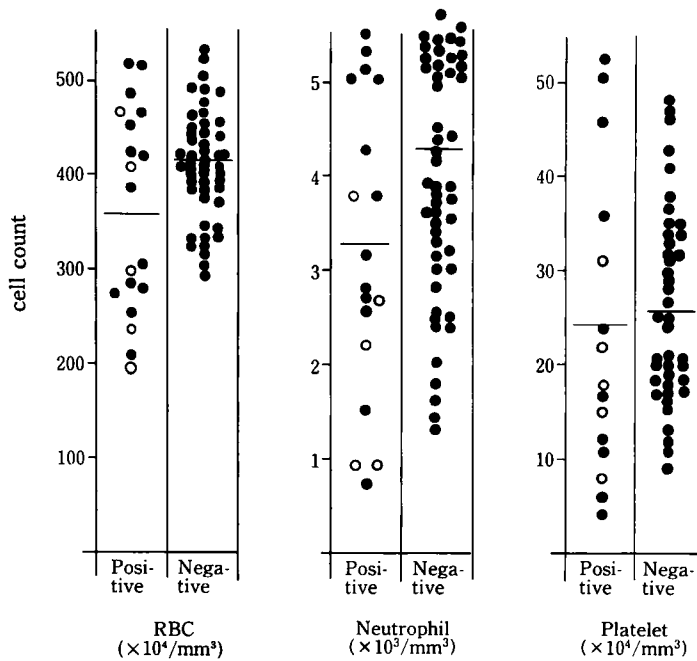


Fig. 1. Blood cell count in patients with non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis. Positive, positive marrow involvement; negative, negative marrow involvement; ○, individual patient with tumor cells in blood; and ●, individual patient without tumor cells in blood. Horizontal bars represent mean.

Table 7. Effect of Combination Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma with Favorable Histology

Patient no.	Age/sex	Stage	Histologic type	Bone marrow involvement	Response to chemotherapy	Survival (months)
1	62 / M	III	F-med	negative	NE*	4
2	61 / M	III	F-med	negative	PR	22+
3	42 / M	III	D-small	negative	PR	25+
4	53 / F	III	D-small	negative	PR	26+
5	29 / M	IV	F-medium	negative	CR	15+
6	57 / M	IV	F-medium	positive	CR	40+
7	70 / M	IV	D-small	positive	CR	24
8	61 / M	IV	D-small	positive	PR	7
9	53 / M	IV	D-small	positive	PR	27+

Abbreviations: F-med, follicular medium-sized cell type; D-small, diffuse small cell type; NE, not evaluated; PR, partial remission; and CR, complete remission.

\* Not evaluated because of early death.

陽性例では4例中2例がそれぞれ7ヵ月、24ヵ月で死亡、残る2例は、それぞれ27ヵ月、40ヵ月の時点で生存中であり、両者の間に明らかな

差は認められなかった。

一方、予後不良とされている組織型40例の完全寛解率は、表8に示すとうり、病期別にみる

Table 8. Response to Combination Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphoma with Unfavorable Histology

Stage	No. of patients	No. of evaluable patients*	No. CR	% CR
III	16	16	11	69
IV	24	22	8	36
IV (M <sup>-</sup> )	9	9	4	44
IV (M <sup>+</sup> )	15	13	4	31

M<sup>-</sup>; negative marrow involvement

M<sup>+</sup>; positive marrow involvement

CR; complete remission

\* Two patients were not evaluated because of early death.

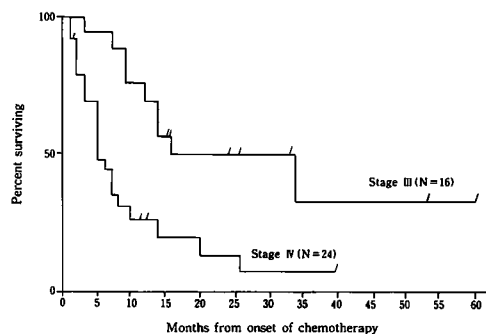


Fig. 2. Survival by stage in patients with non-Hodgkin's lymphoma with unfavorable histology.

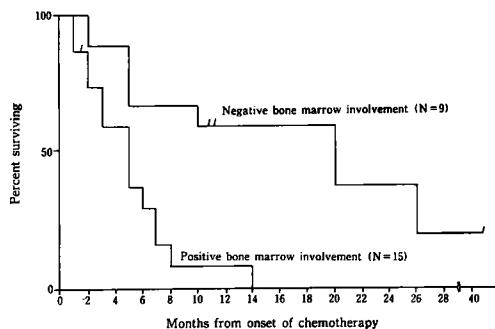


Fig. 3. Survival in patients with stage IV non-Hodgkin's lymphoma with unfavorable histology.

と、III期16例中69%、IV期22例中36%とIII期において高率であり、IV期症例を骨髄侵襲陰性群と陽性群にわけて完全寛解率を比較すると、前

者では9例中44%、後者では13例中31%と骨髄侵襲陰性群で高率である傾向が示された。なお、骨髄侵襲陽性例のうち2例は早期に死亡したため、近接効果の判定からは除外した。これら予後不良とされている組織型群の病期別生存期間を図2に示す。生存期間の中央値はIII期で24ヵ月、IV期で5ヵ月でありIV期と比べIII期の生存期間は有意 ( $P < 0.05$ ) に長いことが示された。さらに、IV期症例を骨髄侵襲陽性群と陰性群に分けて生存期間をみると(図3)、陰性群ではその中央値20ヵ月であるのに対し、陽性群では5ヵ月であり、陰性群において生存期間が長い傾向が示された。

## 考 案

Jamshidi 針による骨髄生検は骨髄穿刺と同様に簡便に実施でき、良好な標本を採取することが可能である。著者は、確定診断時の病期設定や治療方針の決定、治療後の経過観察を目的として、通常の骨髄穿刺とともに Jamshidi 針による骨髄生検を行ってきた。

骨髄生検により検索された報告によると、悪性リンパ腫の確定診断時における骨髄侵襲頻度は、Hodgkin 病で3-15%<sup>1,5,16-18</sup>、NHL では24-42%<sup>2,3,19,20</sup>とされている。NHL の組織型別骨髄侵襲頻度についての Rapaport 分類<sup>21</sup>)を用いた報告によれば、nodular lymphocytic poorly differentiated type (NLPD) で40-76%<sup>2,3,19,20</sup>、diffuse lymphocytic well differentiated type (DLWD) で100%<sup>2,3,19,20</sup>、diffuse mixed type (DM) で33-78%<sup>2,3</sup>と比較的高率で、一方 diffuse histiocytic type (DH) では5-17%<sup>2,3,19,20</sup>と低率とされている。また、diffuse lymphocytic poorly differentiated type (DLPD) では15%<sup>2)</sup>27%<sup>19)</sup>と比較的低率とするものと、54%<sup>3)</sup>、61%<sup>20)</sup>と高率とするものがあり一定していない。自検例での確定診断時の骨髄侵襲陽性率は、Hodgkin 病では0%、NHL では28%であった。NHL の組織型別頻度については、Rapaport 分類における DH にほぼ対応する D-large では13%と低率であり、これと比べ、DLPD にほぼ対応する D-medium では、42%と有意 ( $P < 0.05$ ) に高率であった。その

他の組織型では、Rappaport 分類で DLWD に対応する D-small, および, DM に対応する D-mixed で高率であったが, NLPD に対応する F-medium では低率である傾向が示された。

確定診断時には NHL においてのみ骨髄侵襲が認められたので, 以下, NHL の病期設定における骨髄検索の必要性について考察する。著者の検討では, 骨髄の検索を含む routine の検査法を用い病期診断を行った結果, 確定診断時に NHL71 例中 31 例 (44%) が IV 期と診断された。これら IV 期症例 31 例中 20 例 (65%) は骨髄侵襲を有しており, うち 9 例においては骨髄が唯一の IV 期病変であった。さらに, 骨髄検索前の臨床諸検査からは I 期と診断される 8 例中 1 例 (13%), II 期とされる 16 例中 3 例 (19%), III 期とされる 25 例中 5 例 (20%) に骨髄侵襲が認められ, これらの症例の実際の病期は IV 期であることが判明した。また, 自験例では, 骨髄の検索前に I 期あるいは II 期と診断され, 放射線療法の適応と考えられた 24 例中 4 例 (17%) が, 骨髄の検索後にその適応から除外された。Chabner ら<sup>3)</sup>は NHL 症例に確定診断時に骨髄生検を行った結果, その 48% が IV 期と診断され, また, 骨髄生検前の病期が骨髄生検によって変更される確率については, I 期 1%, II 期 2%, III 期 21% と報告している。自験例においては, 骨髄の検索により病期が変更された症例の頻度は Chabner らの報告と比べても高く, NHL の病期設定においては骨髄生検を含む骨髄の検索は必須と考えられた。また, 治療経過中の検索によって, Hodgkin 病 2 例と NHL 21 例に新たに骨髄侵襲が認められたが, このうち Hodgkin 病と NHL の各 1 例は, 完全寛解中に再発を疑わせる徴候がありながら, 骨髄の検索前にはそれが証明されず, 骨髄侵襲を証明したことによって初めて再発を確認し得たものであった。

以上のごとく, 骨髄の検索は NHL を中心とした悪性リンパ腫の病期設定, 治療方針の立案, 治療経過の観察に有意義と考えられた。

従来本邦における悪性リンパ腫の骨髄侵襲の診断には主に穿刺法のみが行われてきた。今回, 著者は多数の症例について簡便で患者への侵襲

の少ない Jamshidi 針による生検と穿刺を併用してきたので, どちらの検査法が骨髄侵襲の診断に有用であるのかを比較することも可能であった。この点に関する著者の検討では, 生検が明らかに効果的であるとの成績を得たが, 生検のみでカバーできる割合は 84% であり, 残る 16% は穿刺によってのみ診断がなされていることから, 実際には 2 つの方法を併用することが必要と考えられた。悪性リンパ腫の骨髄侵襲の診断において, 穿刺の効率が生検に比べ不良であった理由の第 1 には, 侵襲が必ずしもびまん性ではなく, 多くは巣状, 散布性に存在するため<sup>22)</sup>, 穿刺吸引での採取が不十分であったことがあげられよう。また, D-small とか D-medium, F-medium のように腫瘍細胞が小型でしかも, 異型性に乏しい場合とか, きわめて低率にしか採取できなかった場合には, 塗抹標本上でそれを確認できなかったという可能性もあげられよう。生検標本では骨髄基本構造を背景に, しかも比較的広範囲にわたって, そのなかの腫瘍病巣を mass として観察し得ることが, 穿刺に比べ最も有利な点であろうと思われる。また, 同一個体における生検数に関してであるが, 両側腸骨より生検を行った場合, 片側のみの場合と比べ Hodgkin 病で 3%, NHL では 8-13% 骨髄侵襲陽性率が向上するとの報告<sup>24, 25)</sup>もあり, 著者の検討においても同様の所見が示された。診断精度の向上のためには両側より生検を実施するほうが望ましいであろう。

骨髄侵襲陽性例における確定診断時の末梢血球数は, 陰性例と比べほとんど差はみられないとされている<sup>4-6, 20, 25, 26)</sup>。このことは, 白血病の場合と異なり, NHL の骨髄侵襲病巣が散布状, 巣状に存在し, 正常造血組織と完全に置換されることが少ないことと関連している。自験例では血球減少の著明な症例においては骨髄侵襲の可能性が高いという結果が示されたが, 侵襲陽性例と陰性例との比較においては他の報告と同様に推計的有意差は認められなかった。

悪性リンパ腫の病期診断は予後推定の指標としても重要視されている。しかし, 予後良好とされている組織型 (favorable histology group) においては, 骨髄侵襲は予後因子としての意義

を有しないとす意見が支配的である。著者の少数例の検討においても、多剤併用療法後の近接効果や生存期間は骨髄侵襲の有無に関連する傾向は認められなかった。一方、予後不良とされている組織型 (unfavorable histology group) においては、化学療法が行われたⅢ期症例とⅣ期症例の間において、あるいはⅣ期症例の骨髄侵襲陰性例と陽性例の間において、生存期間に明らかな差が認められているところから、このような組織型の症例においては骨髄侵襲の診断はきわめて重要と考えられた。

### 結 語

初回治療例84例を含む131例の悪性リンパ腫症例に対して骨髄穿刺とJamshidi針を用いた骨髄生検を行い、以下の知見を得た。

1) 確定診断時に、NHL71例中20例(28%)に骨髄侵襲を認め、NHLのなかでは、D-mediumにおける骨髄侵襲頻度がD-largeのそれよりも高率であった(42%対13%,  $P < 0.05$ )。

2) NHLでは、確定診断時に31例がⅣ期と診断されたが、これら31例中20例(65%)は骨髄侵襲を有していた。また、骨髄検索前の臨床的諸検査からⅠ期と診断される症例の8例中1例(13%)、Ⅱ期と診断される16例中3例(19%)、Ⅲ期と診断される25例中5例(20%)は、骨髄の検索によって骨髄侵襲が証明された結果、Ⅳ期に病期が変更された。

3) NHLのうち、予後不良とされている組織型を有する症例においては、化学療法後の予後は骨髄侵襲例のほうが非侵襲例よりも不良であった。

4) 悪性リンパ腫の治療経過中に骨髄侵襲を認めた23例のうち2例では、他の部位には再発の所見がなく、骨髄の検索によりはじめて再発と診断された。

5) 骨髄侵襲診断における骨髄穿刺と生検の効率を比較した場合、後者のほうが明らかに有効であるとの成績を得た。しかしながら、生検陰性、穿刺陽性という場合もみられるところから、両手技を併用することが最も効率的であると考えられた。

以上の結果より、Jamshidi針による骨髄生検はNHLを中心とする悪性リンパ腫の病期設定、治療方針の立案、予後の推定、あるいは、治療後のリンパ組織外への進展や再発の診断に有用と考えられた。

本論文の要旨は第19回日本臨床血液学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご検閲を賜った木村郁郎教授、絶えず直接的なご指導とご助言をいただいた大塚泰亮助教授、骨髄塗抹標本の検討にあたりご指導をいただいた岡山大学医学部中央検査部真田浩助教授、ならびに生検標本の検討のためにご指導いただいた岡山大学中検病理部田仲俊雄助教授に深謝いたします。

### 文 献

1. Kaplan, H.S., Dorfman, R.F., Nelsen, T.S. and Rosenberg, S.A.: Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease; analysis of indications and patterns of involvement. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 36, 291—301, 1973.
2. Ribas-Mundo, M and Rosenberg, S.A.: The value of sequential bone marrow biopsy and laparotomy and splenectomy in a series of 200 consecutive untreated patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Cancer* 15, 941—952, 1979.
3. Chabner, B.A., Johnson, R.E., Young, R.C., Canellos, G.P., Hubbard, S.P., Johnson, S.K. and DeVita, V.T., Jr.: Sequential nonsurgical and surgical staging of non-Hoegkin's lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 85, 149—154, 1976.
4. Vinciguerra, V. and Silver, R.T.: The importance of bone marrow biopsy in the staging of patients with lymphosarcoma. *Blood* 41, 913—920, 1973.
5. Rosenberg, S.A.: Hodgkin's disease of the bone marrow. *Cancer Res.* 31, 1733—1736, 1971.



6. Han, T., Stutzman, L. and Rogue, A.L.: Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic disease. *JAMA (J. Am. Med. Assoc.)* 217, 1239—1241, 1971.
7. Jamshidi, K., Windschitl, H.E. and Swain, W.R.: A new biopsy needle for bone marrow. *Scand. J. Haematol* 8, 69—71, 1971.
8. Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K., Smithers, D.W. and Tubiana, M.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 31, 1860—1861, 1971.
9. Rosenberg, S.A., DeVita, V.T., Jr., Johnson, R.E., Lee, B.J., Ultmann, J.E. and Viamonta, M., Jr.: Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Procedures. *Cancer Res.* 31, 1862—1863, 1971.
10. 須知泰山ら：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・最新医学34, 2049—2062, 1979.
11. Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am Stat. Assoc.* 53, 457—481, 1958.
12. Gehan, E.A.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly censored samples. *Biometrika* 52, 203—223, 1965.
13. 木村郁郎ら：悪性リンパ腫における vincristine, bleomycin, cyclophosphamide および prednisolone 併用療法：長期観察で得られた成績について・臨床血液 21, 792—800, 1980.
14. 木村郁郎ら：悪性リンパ腫再発例，寛解導入失敗例に対する Adriamycin, Vincristine, Ifosfamide および Prednisolone 併用療法の意義・臨床血液, 21, 785—791, 1980.
15. 難波紘二，他：Non-Hodgkin リンパ腫の臨床・病理組織学的分類の現状，b. 新国際分類と本邦分類との比較・内科48, 14—20, 1981.
16. Kadin, M.E., Clastein, E. and Dorfman, R.F.: Clinicopathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Cancer* 27, 1277—1294, 1971.
17. Meyers, C.E., Chabner, B.A., DeVita, V.T., Jr., and Gralnic, H.R.: Bone marrow involvement in Hodgkin's disease; pathology and response to MOPP chemotherapy. *Blood* 44, 197—204, 1974.
18. O'Carroll, D.I., McKenna, R.W. and Brunning, R.D.: Bone marrow manifestation of Hodgkin's disease. *Cancer* 38, 1717—1728, 1976.
19. Dick, F., Bloomfield, C.D. and Brunning, R.D.: Incidence, cytology, and histopathology of non-Hodgkin's lymphoma of the bone marrow. *Cancer* 33, 1382—1398, 1974.
20. Stein, R.S., Ultmann, J.E., Byrne, G.E., Jr., Moran, E.M., Golomb, H.M. and Oetzel, N.: Bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma; implication for staging and therapy. *Cancer* 37, 629—636, 1976.
21. Rapaport, H.: Tumor of the hematopoietic system. *In Armed Forces Institute of Pathology*, Fascicle 8, 1966.
22. 橋本美智雄：リンパ性細網内腫の蔓延と発生形式—特に骨髓，脾，肝の所見について。最新医学 19, 1693—1706, 1964.
23. Brunning, R.D., Bloomfield, C.D., McKenna, R.W. and Peterson, L.: Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic diseases. *Ann. Intern. Med.* 82, 365—366, 1975.
24. Menon, N.C. and Berohanen, J.C.: Bilateral trephine bone marrow biopsies in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathology* 11, 53—57, 1979.
25. Jones, S.E., Rosenberg, S.A. and Kaplan, H.S.: Non-Hodgkin's lymphomas, I. Bone marrow involvement. *Cancer* 29, 954—960, 1972.

26. Rosenberg, S.A.: Bone marrow involvement in the non-Hodgkin's lymphomata. *Br. J. Cancer* **31**, 261—264, 1975.

**Studies on treatment of malignant lymphoma****Part 2. Importance of bone marrow biopsy in the treatment of malignant lymphoma****KYOICHI HAYASHI****Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School****(Director: Prof. I. Kimura)**

One hundred and thirty-one patients with malignant lymphoma, including 84 patients without prior therapy, underwent Jamshidi needle bone marrow biopsy and bone marrow aspiration simultaneously. At the time of diagnosis, 20 (28%) of 71 patients with non-Hodgkin's lymphoma had bone marrow involvement, and the incidence of bone marrow involvement was higher in the diffuse medium-sized cell subtype than in the diffuse large cell subtype (42% vs. 13%,  $p < 0.05$ ). Thirty-one patients with non-Hodgkin's lymphoma had stage IV disease at the time of diagnosis. Among these, 20 (65%) had the disease in bone marrow which was the most frequent site of stage IV disease. Furthermore, 1 (13%) of 8 patients with stage I, 3 (19%) of 16 patients with stage II and 5 (20%) of 25 patients with stage III had a change of stage as a result of positive bone marrow examination. Non-Hodgkin's lymphoma patients with bone marrow involvement poorly responded to chemotherapy and had short survival time as compared to those without bone marrow involvement. During the course of therapy, 23 patients were found to have bone marrow involvement, and in 2 of these patients, bone marrow involvement was the only evidence of the disease. Comparison of bone marrow biopsy and simultaneously performed bone marrow aspiration showed that the biopsy more often gave a positive result than did the aspiration (84% vs. 42%). These results indicate that Jamshidi needle bone marrow biopsy is useful for accurate staging, planning therapy and evaluation of prognosis at the time of diagnosis as well as detecting the extralymphatic spread or relapse after the course of therapy in patients with malignant lymphoma.