

胃悪性リンパ腫切除例の臨床病理学的検討

岩本 末治, 木元 正利, 牟礼 勉, 今井 博之, 藤森 恭孝, 忠岡 好之,
山本 康久, 吉田 和弘, 小沼 英史, 伊木 勝道, 李 非, 角田 司

当科で切除した胃原発悪性リンパ腫13例(22病変)を臨床病理学的に検討し以下の知見を得た.

1. 占拠部位は幽門部と体部(16/22:72.7%)領域に多く, 全例 non-Hodgkin's lymphoma で, LSG 分類では diffuse large cell type が13例中8例(61.5%)を占めた.
2. 多発例が5例(38.5%)にみられたので, 各病巣に対する正確な術前診断を行い, 取り残しのないよう術式を決定すべきである.
3. 生存期間に影響を及ぼす因子として, 壁深達度, リンパ節転移が重要で, 単発と多発, 組織型, 手術術式には有意の差はなかった.
4. 全症例の5年生存率は68.2%と良好であり, 胃に限局していれば進行例でも予後が期待できるので, 本症に対しては積極的な手術を行うべきである.
5. リンパ節転移陽性例の術後化学療法にはさらなる工夫が必要である.

(平成7年2月24日採用)

Clinicopathological Studies on Resected Cases of Primary Malignant Lymphoma of the Stomach

Sueharu IWAMOTO, Masatoshi KIMOTO, Tsutomu MURE,
Hiroyuki IMAI, Yasutaka FUJIMORI, Yoshiyuki TADAOKA,
Yasuhisa YAMAMOTO, Kazuhiro YOSHIDA, Eishi ONUMA,
Katsumichi IKI, Ri FEI and Tsukasa TSUNODA

Thirteen resected cases of primary malignant lymphoma of the stomach with 22 lesions were clinicopathologically studied.

The mean age of these 13 patients (7 males and 6 females) was 64.6 years old. Among them, five (38.5%) had multiple lesions within the stomach. All of the cases were non-Hodgkin's lymphoma and eight (61.5%) of them showed diffuse large cell type lymphoma classified by LSG.

Lymph node metastases were revealed in five cases (38.5%) with the tumors involving the proper muscle, subserosal or serosal layers.

Postoperative cumulative survival curves and rates according to each prognostic factors (tumor size, number of tumors, depth of tumor invasion, lymph node metastasis, histopathological type, stage grouping, surgical procedure and postoper-

ative chemotherapy) were calculated by the Kaplan-Meier method.

Among these prognostic factors, significant differences were demonstrated only between the negative group and positive group with lymph node metastasis and between stages I & II and III according to the generalized Wilcoxon's test.

The overall five-year survival rate was 68.2%.

In conclusion, aggressive operation is the best treatment for primary malignant lymphoma of the stomach when limited to the stomach, but the important role of postoperative chemotherapy in the cases of lymph node metastasis should also be emphasised. (Accepted on February 24, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(1): 15-20, 1995

Key Words ① Primary malignant lymphoma of the stomach
② Gastrectomy ③ Prognostic factors
④ Postoperative chemotherapy

緒 言 結 果

消化管の悪性リンパ腫の好発部位はリンパ系組織の豊富な胃や回盲部とされる。この中で胃悪性リンパ腫は胃原発の悪性腫瘍の中では胃癌に次ぐとされ、報告例も増加傾向にあるが治療方法を含め未だ問題点も多い。そこで、自験例を臨床病理学的に検討し、診断、治療上の問題点を考察した。

対象及び方法

1994年8月までに我々の教室で手術を施行した胃悪性リンパ腫16例のうち、術死及び併存症で早期に死亡した3例を除く13例(22病変)を対象に、占居部位、肉眼型、腫瘍径、深達度、リンパ節転移頻度およびLSG分類¹⁾による組織型について分析した。さらにそれぞれの予後に及ぼす影響について検討した。予後の解析は外来での画像検査や面談、アンケート調査で腫瘍死を確認した。組織学的進行度は胃癌取り扱い規約²⁾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検定を用いた。

男7例、女6例と男女差はなく、発症年齢は53~85歳(平均64.6歳)であった。多発症例は13例中5例(38.5%)であり、これを含めた病変占居部位は幽門部領域(A):5, 幽門~体部領域(AM):5, 体部領域(M):6, 体部~噴門部領域(MC):2, 噴門部領域(C):4病変で、AM領域に16(72.7%)病変と多く発生する傾向にあった。手術は胃全摘出術8例、幽門側胃切除術5例と胃全摘出術の比率が高くなった。なお手術時必ず肝生検を行い、全摘症例では脾摘出術を併施している。

佐野分類³⁾による肉眼型では、表層型7例、隆起型5例、潰瘍型9例、決潰型1例で、それぞれの平均腫瘍径は 2.4 ± 1.0 cm, 5.2 ± 1.7 cm, 7.4 ± 2.3 cm, 11.1 cmと潰瘍から決潰型になるにつれて大きくなる傾向にあった(**Table 1**)。

深達度と大きさの関係をみると、5 cm以下ではm~smが8例、pm 3例、ss 2例、5.1~10

Table 1. Relationship between macroscopic type and tumor size (22 lesions in 13 cases).

Macroscopic Type	Number of Cases	Tumor Size (cm)
表層型	7	2.4 ± 1.0
隆起型	5	5.2 ± 1.7
潰瘍型	9	7.4 ± 2.3
決潰型	1	11.1

Table 2. Relationship between depth of invasion and tumor size (22 lesions in 13 cases).

Depth of invasion	Size		
	~5.0	5.0~10.0	10.1~(cm)
m			
sm	8		
pm	3		
ss	2	4	1
se		3	
si			1

Table 3. Relationship between depth of invasion and lymph node metastasis in 13 cases.

Depth of invasion						metastatic rates (%)
	n ₀	n ₁	n ₂	n ₃	n ₄	
m	0					0
sm	2					0
pm	2					0
ss	3		2			40
se	1		2			66.7
si	1					0
Total	9		4			30.8

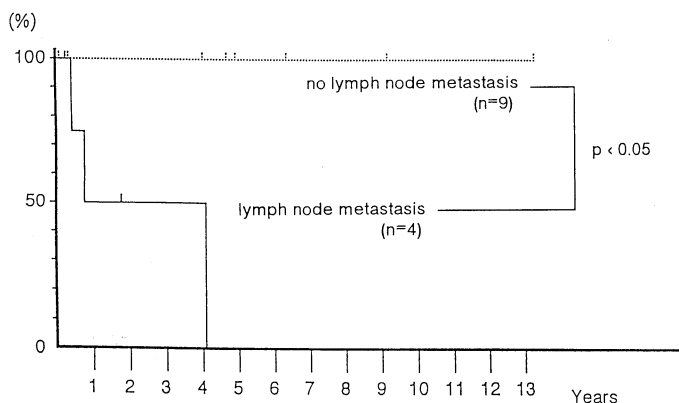


Fig. 1. Cumulative survival after resection according to lymph node metastasis in gastric lymphoma.

cm では ss 4 例, se 3 例, また 10.1 cm 以上では ss, si が各 1 例と深達度が増すにつれ大きくなる傾向があった (Table 2). さらに多発病変では最深達度のもを主病変とし, 全例の深達度とリンパ節転移との関係を見るとリンパ節転移は, 13 例中 4 例 (30.8%) にみられたが, pm までの症例には転移はなく, ss 2/5 例, se 2/3 例と深達度が進むにつれて転移率が増す傾向がみられた (Table 3).

リンパ節転移 (n) の有無による生存率の検討では, n(-) 症例の 5 年生存率が 100% であるのに対し, n(+) 症例は最長生存期間が 4 年 1 カ月で, 5 年生存例はなく, 有意に n(-) 症例が予後良好であった ($p < 0.05$) (Fig. 1).

病理組織学的には全例 non-Hodgkin's lymphoma で, MALT lymphoma はみられなかった. LSG 分類によると diffuse large cell type が 13 例中 8 例 (61.5%) と多く diffuse medium-sized cell type が 2 例, diffuse small cell type が 3 例であった.

組織型による累積生存率の検討では, large cell type の 5 年生存率が 66.7% で, その他の組織型が 65.6% と差はなかった (Fig. 2).

また胃全摘 8 例の 5 年生存率は 53.3%, 亜全摘 5 例の 5 年生存率は 80.8% であり, 術式による有意差はなかった. さらに単発 8 例の 5 年生存率は 62.5%, 多発 5 例の 5 年生存率は 75.0% であり, 腫瘍の個数による検討でも有意差はなかった.

胃癌取り扱い規約による

stage 分類は stage I (Ia, 5 例, Ib, 2 例): 7 例, II: 1 例, IIIa: 3 例, IIIb: 2 例で, stage IV はなく, stage 別の 5 年生存率を検討したところ, stage III のそれは stage I, II に比較して有意に不良であったが, 全症例の 5 年生存率は 68.2% と良好であった (Fig. 3).

化学療法は VEPA を中心とした多剤併用を施行している. 適応は深達度が pm 以上で, リンパ節転移陽性例としている. 13 例中 8 例 (stage

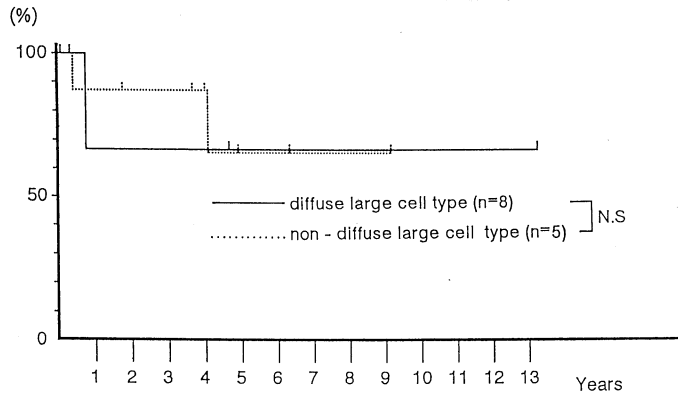


Fig. 2. Cumulative survival after resection according to histopathological type in gastric lymphoma.

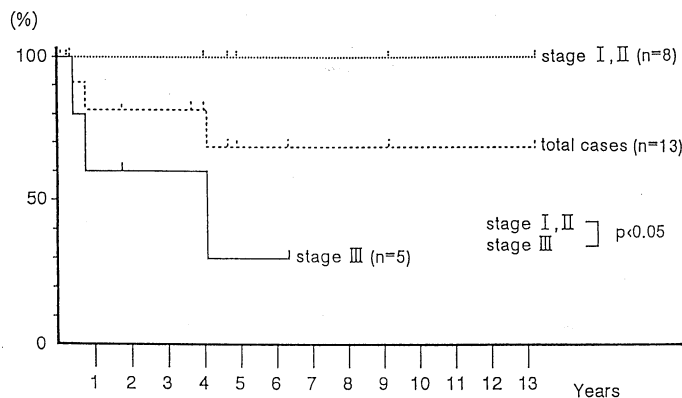


Fig. 3. Cumulative survival after resection according to stage classification in gastric lymphoma.

Ib: 2例, stage II: 1例, stage IIIa: 3例, IIIb: 2例)に施行したが投与量及び期間は症例により一定せず(1~8回), その有効性を立証することはできなかった。

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%と比較的まれな疾患とされている⁴⁾。しかし最近の内視鏡診断の発達及び本症に対する関心の高まりから, その報告例も増加傾向にある。本症と診断する際に重要なことは, 胃にみられる悪性リンパ腫には, 胃原発のものと同全身性悪性リンパ腫の一部分症としての胃病変があることを認識することで, 今回の検討はDaw-

sonら⁵⁾の消化管原発性悪性リンパ腫の定義に準じておこなった。すなわち(1)体表リンパ節の腫大がない。(2)胸部X線像で縦隔リンパ節の腫大がない。(3)末梢白血球算定で全白血球数及びその分類が正常である。(4)開腹時消化管病変が主で, リンパ節侵襲は明らかに消化管病変に関係している。(5)肝, 脾が侵されていないこと, とされている。しかし時として両者の鑑別は容易でないこともあり, 今回の検討でも術前の骨髓検査で46: xxt (7, 18) (q38; q21)の染色体異常が発見された症例があったが(1)~(5)をすべて満足していたため, 臨床的に胃原発のものと同判断した。

本症の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A領域に多いとする報告があるが⁷⁾, 自験例ではA~M領域に多く発

生していた。また多発例が5例(38.5%)にみられ, 根治性を考慮して胃全摘出術を行った症例が多くなった。

肉眼形態では隆起型から潰瘍型になるにつれて腫瘍径が大きくなり, それにつれて深達度も進む傾向がみられた。腫瘍径では, 諸家の報告によると10 cm以上の大きな病変が多いとされている⁸⁾。しかし自験例では5 cm以下が13病変と最も多く, 10.1 cm以上は2病変であった。13病変のうち8病変がsmまでの侵潤であり, 5.1 cm以上では全例ss以上に浸潤しており, 前述したことがうかがえた。予後との関係では, 腫瘍径が大きい症例は予後不良とする意見と⁹⁾, 両者には関係がないとする意見とがあり¹⁰⁾, 意見が一致していないのが現状である。

一般に本症のリンパ節転移率は胃癌に比べて高率で、高木らは¹¹⁾ 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。また妹尾らは⁴⁾ 深達度smまでの症例でも32%と高率にリンパ節転移を認めたとしている。生存率に及ぼす影響については、多くの報告がリンパ節転移陽性例は陰性例より予後不良としているが¹²⁾、腫瘍径と予後の関係と同じく、リンパ節転移も予後には影響を与えないとの報告もある¹³⁾。

今回の自験例の検討ではリンパ節転移は全体として30.8%で、pmまでの症例には転移はなく、ssが40%、seが66.7%で、いずれもn2であった。壁深達度が進むにつれて転移率が増加する傾向がみられた。リンパ節転移の有無が生存率に及ぼす影響を検討したが、n(-)症例の5年生存率が100%であるのに対し、n(+)症例では最長生存期間が4年1カ月であり、明らかに生存率に有意差がみられた。壁深達度についても漿膜浸潤陽性例は陰性例より予後不良と同様の報告が多い。少数例の検討であるが、前述のごとく腫瘤が大きくなると壁深達度が進む傾向があり、それにつれてリンパ節転移率も高率になることが示唆された。したがってリンパ節転移と壁深達度が生存率に重要な因子であると考えられた。

病理組織学的検討では、胃を含めた消化管原発悪性リンパ腫には、Hodgkin病の報告はまれで、胃ではびまん型大細胞性リンパ腫が圧倒的に多く(72%)、次いでろほう型リンパ腫(15%)が続く、胃びまん型リンパ腫の亜分類ではdiffuse large cell typeが主体とされている¹⁴⁾。自験例でも全例non-Hodgkin's lymphomaで、diffuse large cell typeが8/13(61.5%)と最も多かった。胃悪性リンパ腫の生存率に及ぼす影響

は、組織型ではないという報告¹⁵⁾と、follicular typeがdiffuse typeに比べ予後良好とする意見があり¹⁰⁾、統一見解がない。今回の我々の検討では組織型が生存率に及ぼす影響はなかった。

胃癌取り扱い規約によるstage別での5年生存率の検討では、stage IIIはstage I, IIにくらべて有意に不良であったが、全症例の5年生存率は68.2%と良好な結果を得た。最近、放射線及び化学療法が消化管悪性リンパ腫に対して良い成績をあげていることから、手術療法の適応を狭めるべきとの意見もある^{16),17)}。しかし胃原発悪性リンパ腫の生物学的特徴、すなわち胃癌と異なり血行性転移や腹腔播種が少ないことから、病巣が胃に限局しておれば進行例でも予後が期待でき、切除可能な病変に対しては積極的に手術を選択すべきである。さらに病理組織学的に検討したうえで、適切な化学療法を行うのが本症に対する基本理念と考える。

化学療法の適応についても、stage Iには必要ないとする意見¹²⁾やstage Iでも深達度がpm以上の症例には施行すべきなど、その種類や量についても定説がないのが現状である。藤本らは¹⁸⁾ 術後全症例に化学療法を施行しているが、stage別の5年生存率の検討で、stage IVを含めた全症例の5年生存率が65.8%と胃癌に比べ良好であったと報告している。その理由として胃癌と異なりn(+)あるいは深達度が深くなりstageが進んでも、術後化学療法が有効であるため予後がそれほど悪化しないとしている。自験例では深達度がpm以上でリンパ節転移陽性例の症例にVEPAを中心に化学療法を行ったが、投与期間と投与量が一定でなく、有効性を立証することはできなかった。この点については今後とも症例を重ね検討していきたい。

文 献

- 1) 須知泰山, 若狭治毅, 三方淳男: 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
- 2) 胃癌研究会編: 胃癌取り扱い規約, 改訂第12版. 東京, 金原出版. 1993

- 3) 佐野量造：胃疾患の臨床病理。東京，医学書院。1974，pp 257—274
- 4) 妹尾恭一，広田英伍，小松正伸，板橋正幸，北岡久三，平田克治，小黒八七郎，山田達哉，笹川道三，市川平三郎，白石昌嵩：胃原発性悪性リンパ腫 (Non-Hodgkin lymphoma) 32例の臨床病理学的研究。癌の臨床 26：537—547，1980
- 5) Dawson IMP, Cornes JS, Morson BC：Primary malignant lymphoid tumors of the gastrointestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. Br J Surg 49：80—89，1961
- 6) Aozasa K, Tsujimoto M, Inoue A：Primary gastrointestinal lymphoma. Oncology 42：97—103，1985
- 7) Mohri N：Primary gastric non-Hodgkin lymphomas in Japan. Virchows Archiv A 411：459—485，1987
- 8) 八尾恒良，中沢三郎，中村恭一：胃悪性リンパ腫の集計成績。胃と腸 15：906—908，1980
- 9) Hockey MS, Powell J, Crocker J, Fielding JWS：Primary gastric lymphoma. Br J Surg 74：483—487，1987
- 10) Lim FE, Hartman AS, Tan EGC, Gady B, Meissner WA：Factors in the prognosis of gastric lymphoma. Cancer 39：1715—1720，1977
- 11) 高木国夫，山本英昭，岸本秀雄，辻本和雄，二宮 健：胃悪性リンパ腫の手術的治療と成績。胃と腸 16：493—501，1985
- 12) 高木国夫：消化管悪性リンパ腫の外科治療。外科 48：1024—1030，1986
- 13) 北村正次，新井邦佳，宮下 薫：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
- 14) 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。臨床成人病 15：971—975，1985
- 15) 中村敬夫，田中貞夫，佐藤栄一：胃腸管悪性リンパ腫の病理組織学的検討。癌の臨床 28：301—306，1982
- 16) Maor MH, Maddux B, Osborne BM, Fuller LM, Sullivan JA, Nelson RS, Martin RG, Libshitz HI, Velasquez WS, Bennett RW：Stage IE and IIE non-Hodgkin's lymphomas of the stomach. Cancer 54：2330—2337，1984
- 17) Taal BG, Jager DH, Burgers JMV, Heerde PV, Tio TL：Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach：Changing aspects and therapeutic choices. Eur J Cancer Clin Oncol 25(3)：439—450，1989
- 18) 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。日臨外医会誌 55(7)：1667—1672，1994