3）画像診断と放射線治療の立場から

新潟大学医学部放射線医学教室（主任：酒井邦夫教授）
稲越　英機・斎藤　真理
酒井　邦夫・樋口　健史
杉田　公
神奈川県立がんセンター放射線科
北村　達夫

Non-Hodgkin's lymphoma: Clinical staging by medical imaging and treatment by combined radiotherapy and chemotherapy

Hideki INAKOSHI, Mari SAITO, Kunio SAKAI,
Takeshi HIGUCHI and Tadashi SUGITA

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kunio Sakai)

Tatsuo KITAMURA

Department of Radiology, Kanagawa Cancer Center

A total of 62 cases of non-Hodgkin's lymphoma, treated at the Department of Radiology Niigata University Hospital from 1980 through 1986, were analyzed. The 5-year survival rates were 62% for stage I (25 cases), 42% for stage II (18 cases), 38% for stage III (12 cases), and 45% for total.

Localized lymphomas without systemic symptoms (39 cases) were treated by extended field radiotherapy combined with chemotherapy in selected cases. The frequency of relapse in this series was lower than in the era of involved field irradiation alone.

CT examination was useful for detection of mass-forming abdominal desease. However, number of patients with limited upper abdominal lymphnode invasion, which was lymphographically negative and depicted only by CT, were only four.

Keywords: Non-Hodgkin's lymphoma, CT, Radiotherapy, Chemotherapy
非ホジキンリンパ腫，コンピュータ断層撮影，放射線治療，化学療法．

Reprint request to: Hideki INAKOSHI, Department of Radiology, Niigata University School of Medicine, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部放射線医学教室
稲越英機

第343回新潟医学会シンポジウム「悪性リンパ腫とその周辺」において，retrospective に Rappaport 分類を適用しえた1968－1976年の当科における非ホジキンリンパ腫新鮮治療70例について治療成績を報告し，限局型症例の放射線治療における再燃を分析した[1]．その後，1980年に CT が導入され，また治療法を変更して治療にあたってきたので，進行度判定時の腹部腫瘤性病変の検索におけるリンパ造影と CT の検出能の比較および新しい治療法による治療成績について報告する．

I．対象および方法

1980－1986年の間に当科に非ホジキンリンパ腫新鮮例として登録された症例のうち，本間・根本・大西による再鏡検の結果非ホジキンリンパ腫を確認しえた62例を対象とした．皮膚および中枢神経系初発のリンパ腫は除外した．

性および年齢：全例の男女比は1.95：1，年齢は5～87才で平均56.3才，中央値60.5才であった．このうち全身症状を伴わない限局型（Ann-Arbor 分類[2]の臨床病期Ⅰ期AおよびⅡ期Aに相当する．以下単に限局型Aという）41例の男女比は1.75：1，年齢は19～87才で平均58.9才，中央値62才であった．

病理組織型：全例および限局型Aの LSG 分類[3]による病理組織型別症例構成を表 1 に示す．びまん性が90%以上を占め，中でも大細胞型，中細胞型，混合型が多い．

臨床病期：進行度判定のための検査は，胸・腹・骨盤部 CT，リンパ造影，Ga シンチグラフィー，および食道～小腸X線検査を原則とした．ただし，腹・骨盤部の検索において CT 検査により明らかな病変を確認した場合には，リンパ造影を省略することがあった．しかし，CT 所見が陰性の場合にはリンパ造影も必須とした．

これらの検査結果を含めた Ann-Arbor 分類による臨床病期別症例構成を表 2 に，限局型Aの初発部位別症例構成を表 3 に示す．このうち，ⅠAリンパ節初発は8例ともに頚部リンパ節，ⅡAリンパ節初発は頚部リンパ節2例，上腹部リンパ節1例，ソケイ部リンパ節1例であった．ⅠEA 節外性は口蓋・歯肉4例，眼窩内3例，鼻，耳下腺，喉頭，子宮，腸骨各1例，ⅡEA 節外性は鼻・副鼻腔4例，眼窩内，口蓋，睾丸各1例であった．限局型Aでは頭頚部初発例が多い．

治療法：Ⅰ期およびⅡ期は放射線治療を主力とし，Ⅰ期のうち再燃のリスクの高い（bulky lesion，下頚部リンパ節病巣あるいは多発性リンパ節病巣を有する）症例およびⅡ期では照射後に予防的化学療法を併用した．Ⅲ期およびⅣ期は化学療法が主体であり，照射は寛解導入の一環としてあるいは対症的に施行された．

頭頚部限局型Aにおける照射法は，病巣部，ワルダイエル輪および全頚部リンパ領域を，また近接部再燃のリスクの高い症例ではさらに上縦隔および患側腋窩までを含める拡大照射野で 40～50 Gy（1.8 Gy/回，5回／週）を照射し，次いで病巣部に 10～20 Gy（2.0 Gy/回）を追加照射する方法である．横隔膜下初発の限局型Aも同様に，検査上陰性の近接リンパ領域まで含める拡

表 1　LSG 分類からみた症例構成

	全　例	限局型A
Ⅰ濾胞性	5（8%）	2（5%）
1．中細胞型	1（2%）	1（2%）
2．混合型	1（2%）	0（0%）
3．大細胞型	3（5%）	1（2%）
Ⅱびまん性	57（92%）	39（95%）
1．小細胞型	5（8%）	4（10%）
2．中細胞型	12（19%）	9（22%）
3．混合型	11（18%）	8（20%）
4．大細胞型	26（42%）	15（37%）
5．多形細胞型	3（5%）	3（7%）
6．リンパ芽球型	0（0%）	0（0%）
7．Burkitt型	0（0%）	0（0%）
計	62例（100%）	41例（100%）

表 2 病期別症例構成

全身症状	臨床病期				計
	I期	II期	III期	IV期	
A（無）	24	17	10	5	56
B（有）	1	1	2	2	6
計	25	18	12	7	62

表 3 限局型Aの初発部位

初発部位	臨床病期		計
	I 期	II 期	
リンパ節	8	4	12
ワルダイエル輪	4	6	10
節外臓器	12	7	19
計	24	17	41

大照射野の照射と病巣に限局しての追加照射を行ったが，頭頸部に比べ低線量におさえた．ただし，眼窩内初発のI EA 期症例では病巣部のみの限局照射を行った．上腹部リンパ節初発で化学療法単独治療の1例および治療拒否のため 19 Gy の照射にとどまった1例を除き，根治治療を意図した限局型A39例における主病巣の照射線量は 32~86 Gy，平均 57.3 Gy，中央値 59 Gy であった．また，予防照射線量は 30~51 Gy，平均 42.6 Gy，中央値 43.5 Gy であった．

根治を意図した限局型Aに対する予防的化学療法はI期では24例中11例に，II期では15例中11例に施行された．Cyclophosphamide＋Adriamycin＋Vincristine＋Prednisolone 療法（以下 CHOP 療法）が8例，Cyclophosphamide＋Vincristine＋Prednisolone（以下 COP 療法）が10例，その他の化学療法が4例であった．

経過観察：全例に経過が追跡されており，最短観察期間は13カ月である．定期的診察と適宜胸部X線検査および腹部 CT ないし超音波検査などにより再燃の早期発見につとめ，再燃時には初回検査に準じた検査により進行度を再判定した．

II. 結　果

1. 病期判定における CT とリンパ造影の比較

腹部および骨盤部病変の診断における CT とリンパ造影の診断能の比較を表 4 に示す．CT とリンパ造影の両者共に施行された42例では37例に腹部所見の有無に関して診断結果が一致した．しかし CT 所見およびリンパ造影所見ともに陽性とした5例中2例では，両者ともに陽性の傍大動脈リンパ節病巣の他に腎門部あるいは上腹部リンパ節病巣が CT のみで検出された．また，CT 所見陽性でリンパ造影所見陰性2例の病巣は，1例がリンパ造影の流路外にある左胃動脈および膵後リンパ節であり，他の1例は子宮初発でリンパ節病巣のない（腸骨リンパ節郭清の結果陰性）症例であった．リンパ造影所見陽性で CT 所見陰性の3例の病巣はいずれも腸骨リンパ節であり，CT は上腹部のみ施行され骨盤部はスライスされていなかった．

表 4 腹部および骨盤部病変の診断におけるリンパ造影と CT の比較

		リンパ造影		計
		陽性	陰性	
CT	陽性	5	2[a]	7
	陰性	3[b]	32	35
計		8	34	42

（注） a：1例は左胃動脈および膵後リンパ節．他の1例は子宮初発 IEA でリンパ節病巣を認めず．
b：3例とも腸骨動脈リンパ節で、CT は上腹部のみ施行．

この他に CT 単独あるいはリンパ造影単独検査による陽性所見例9例を含め計18例に腹・骨盤部病巣が検出されたわけであるが，この中リンパ造影流路外の病巣は9例にみられ，さらにこのうち病巣が上腹部リンパ節に限局しているものは4例であった．また，CT およびリンパ造影以外の検査では頭頸部限局型と考えられた45例において，CT によって腹部病変が検出されたために stage が変更されたものが9例あり，この中2例は上腹部リンパ節に限局した病巣であった．

2. 生存率

Kaplan-Meier 法[4]により算定した病期別生存率を **Fig. 1** に，限局型Aの病期・初発部位別の5年生存率を表 5 に示す．I期とII期，I期とIV期，III期とIV期の間には5％以下の危険率で有意差がみられる（Mantel-Cox 検定[5]）．全例の5年生存率は45％であった．

3. 限局型 A における放射線治療後の再燃

根治的放射線治療を施行した限局型A39例における治療後の初回再燃部位（最初の再燃病巣出現後3カ月以内に発見した病巣も含む）と照射野との関係を表 6 に示す．照射野内高線量域には残存2例および再発1例がみられた．照射野内低線量域（予防照射領域）には2例（40 Gy および 30 Gy 照射）に再燃を認めた．照射野内残存・再発は計5例にすぎず，またその後も二次再燃

表 5　限局型Aの病期別・初発部位別5年生存率（%）

初発部位	臨床病期		
	Ⅰ 期	Ⅱ 期	Ⅰ＋Ⅱ期
リンパ節	73%　（ 8例）	[50%]（ 4例）	63%　（12例）
ワルダイエル輪	50%　（ 4例）	44%　（ 6例）	45%　（10例）
節外臓器	65%　（12例）	43%　（ 7例）	58%　（19例）
計	64%　（24例）	45%　（17例）	56%　（41例）

[　]：2年4カ月の生存率

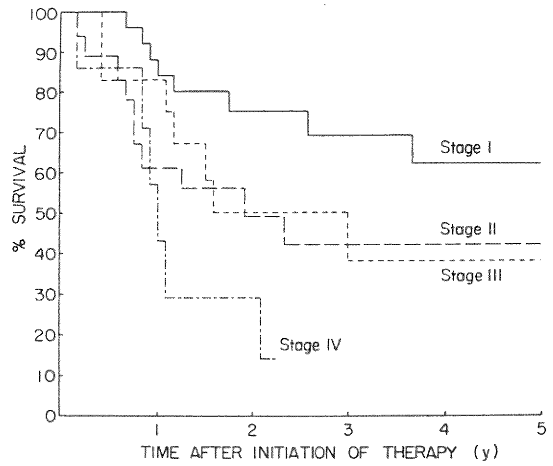

Fig. 1　Survival rates according to stages.

表 6　根治照射を施行した限局型Aにおける治療後の初回再燃の部位

再燃部位	症例数（%）
照射野内高線量域	3＊（　8%）
照射野内低線量域	2（　5%）
隣接リンパ領域	5（13%）
横隔膜の対側または他臓器	11（28%）
再燃なし	25（64%）
計	39（100%）

＊うち2例は残存

例を認めない．照射野辺縁には再燃をみなかった．また隣接リンパ領域の再燃は5例あり，この中照射野内は制御下の再燃が4例であった．より遠隔の部位すなわち横隔膜の対側あるいは他臓器における再燃11例をみたが，本部位単独の再燃は5例である．また，遠隔再燃病巣はリンパ節4例，髄膜2例，皮膚・皮下組織2例，副腎1例，消化管1例，肝・脾1例であった．

Ⅲ．考　　按

非ホジキンリンパ腫の治療は，放射線感受性が比較的高いことから限局型には放射線治療が，進展例には化学療法が主体に行われてきた．しかし，その成績は必ずしも良好ではない[6)7)]．我々の既報告例[1)]について更に経過観察を続けた成績では，5年生存率はⅠ期58%，Ⅱ期29%，Ⅲ期17%，Ⅳ期0%である．限局型における再燃の分析では，① 照射野辺縁および近接部からの再燃が多いこと，② 照射野から遠隔部位の再燃も多いことが判明した[1)]．リンパ腫主病巣は浸潤性に発育しやすく，近接のリンパ領域に不顕性病巣が高率に存在すると考えなければならず，従って病巣部に限局した involved field の以前の照射法では照射野が不充分であること，また遠隔部位特に上腹部病巣の検索は在来のリンパ造影や Ga シンチグラフィーなどの検査では検出能が低いことなどが理由である．このような反省に基づいて，その後は限局型の放射線治療では余裕をとって病巣部を照射野内に含め，かつ検査上陰性の近接リンパ領域まで含める extended field を採用した．involved field の照射で治療した33例では照射野内残存・再発および照射野辺縁再発が12例（36%）を数えた[1)]が，extended field の照射による39例ではこれに相当する照射野内残存・再発は5例（13%）に過ぎない．後者の治療群には2年未満の観察期間の症例6例を含むので断言はできないが，再発率の低下は extended field の効果と考えられる．

ホジキン病とは異なり，非ホジキンリンパ腫は非連続性に進展することが多く，欧米の staging laparotomy の結果では頭頚部限局型と考えられた症例でも縦隔を skip して腹部に約30%の不顕性病巣が存在すると見積もられている[8)]．CT は非ホジキンリンパ腫に多い上腹部腫瘤性病変の検出に有効と考えられるが[9)]，肝・脾などの臓器浸潤あるいは微小のリンパ節病変を検出しえず，従って進行度判定には有効と考えられるが限界がある．腹部

などの臓器浸潤および微小病巣を想定した予防的治療が必要とされる理由である．この high risk factor として，我々は，① bulky lesion，② 下頚部リンパ節侵襲および，③ 多発性リンパ節病変を考えており，これら病変を有する症例には化学療法を併用した．CHOP 療法[10]などの intensive な方法が有効性が高いことから，在来の VEMP 療法に代えて，CHOP あるいは COP 療法を用いた．Ⅲ期における5年生存率が以前の症例の17%から38%に向上し，また，その再燃についても髄膜播種の頻度が相対的に増大していることは CHOP 療法などの新しい化学療法の有効性を意味するものと考えられる．限局型Aについても Ⅱ期の5年生存率が向上し，初回再燃の検討において遠隔部再燃率の明らかな減少は認められないが再燃までの期間は延長し，頭頚部特にワルダイエル輪初発例に多い消化管再燃が1例にすぎず，またすでに2例の髄膜播種をみた事実は，CT の導入による staging の精度向上と予防的化学療法の有効性によるものであろう．

将来的には微小病巣の検出あるいは新しい抗癌剤の出現などに大きな期待が抱かれるが，現有の抗癌剤の組合せ，投与法，交叉耐性の少ない化学療法剤の選択あるいは放射線と化学療法の併用時期，組織型に応じた治療法の選択などにも多くの解決すべき問題が残されている．

V．ま と め

1980～1986 年の当科における非ホジキンリンパ腫の新鮮治療62例の5年生存率はⅠ期（25例）62%，Ⅱ期（18例）42%，Ⅲ期（12例）38%，Ⅳ期（7例）の27カ月生存率14%であった．このうち全身症状を伴わない限局型39例の初回再燃の検討では，従前の治療法に比し局所再燃の減少および遠隔部再燃様式の変化がみられた．従来の involved field による照射単独治療に代えた extended field による照射および併用化学療法の効果並びに CT の導入による staging の精度向上のためと考えられる．CT はリンパ造影の流路外病変の検出に有用であったが，リンパ造影ではとらえられない上腹部リンパ節単独病変は4例にすぎなかった．

参 考 文 献

1) **稲越英機**: シンポジウム「悪性リンパ腫とその周辺」5) 放射線科の立場から，新潟医学会誌，**93**: 482～484, 1979.

2) **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.

3) **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，**6**: 437～446, 1979.

4) **Kaplan, E.L. and Meier, P.**: Nonparametric estimation from incomplete observations, J. Am. Stat. Assoc., **53**: 457～481, 1958.

5) **Cox, D.R.**: Regression models and life tables, J. Roy. Stat. Soc. [B], **34**: 187～220, 1972.

6) **真崎規江，重松 康，打田日出夫，石田 修**: 細網肉腫の臨床病期分類と予後，日本医放会誌，**33**: 12～18, 1973.

7) **早渕尚文，神宮賢一，中田 肇，松浦啓一，菊池昌弘**: 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.

8) **Bonadonna, G., Pizzetti, F., Musumeci, R., Valagussa, P., Banfi, A. and Veronesi, U.**: Staging laparotomy in non-Hodgkin's lymphoma, Brit. J. Cancer, **31** (Suppl. Ⅱ): 252～260, 1975.

9) **Jones, S.E., Tobias, D.A. and Waldman, R.S.**: Computed tomographic scanning in patients with lymphoma, Cancer, **41**: 480～486, 1978.

10) **Coltman, C.A., Jr.**: Adriamycin (NSC-123127) in the treatment of lymphoma: Southwest Oncology Group studies, Cancer Chemother. Rep., **6**: 375～380, 1975.