

Norio TANAKA, Shuntaro KOYAMA,
Nobuo TAKEDA and Satoshi SHIMODA

Department of Surgery, Niigata Prefectural Shibata Hospital

Abstract

Twenty - four patients of primary gastric lymphoma, that began to receive treatment with or without surgery in March, 1999 from January, 1985 were analyzed. Age (under or over 70 years old), the presence of the curative operation and the presence of extra nodal lesions not including the stomach had a statistically significant difference and was influencing convalescence with uni-variate analysis. The presence of the curative operation had a statistically significant difference and was influencing convalescence with multivariate analysis. Also, there was a statistically significant difference between the low group of International Prognostic Index and other groups.

In recent years, unsurgical treatment is becoming the most powerful therapy to extranodal lymphomas. However, it was conceivable that curative operation has an effect in the treatment to the primary gastric lymphoma.

キーワード：悪性リンパ腫, 胃原発, 節外性

緒 言

消化管原発悪性リンパ腫は節外性リンパ腫限局期 (extranodal localized lymphoma) として発見されることが多い。非 Hodgkin リンパ腫 (以後 NHL) の予後予測モデルとしては, International Prognostic Index (以後 IPI)¹⁾ が現在最も広く受け入れられているものの, 消化管原発悪性リンパ腫の予後規定因子, 治療方針には未だ一致した見解はない。日本では外科的治療が一般的であったが, 欧米では化学療法, 放射線照射を選択するという意見が増えてきた。今回, 我々は消化管原発悪性リンパ腫の約半数以上を占める胃悪性リンパ腫症例を対象に調査を行い, 予後規定因子の検討, 治療方針に関する考察を行った。

研究対象および方法

胃悪性リンパ腫の定義は, Lewin らの基準に従った²⁾。mucosa - associated lymphoid tissue (以後 MALT) lymphoma³⁾⁴⁾ は予後が良好であると考えられる為除外した。また, MALT lymphoma を確実に除外するために, 対象期間は, MALT lymphoma の概念が浸透したと考えられる 1985 年 1 月より 1999 年 3 月までの治療開始例とした。

この期間に当院で診療を行った胃悪性リンパ腫症例 24 症例を対象とした。内訳は, 男性 10 例, 女性 14 例, 年齢は 34 歳から 84 歳, 平均 64.0 歳であった。最長 165 ヶ月, 中央値 34 ヶ月の観察が行われた。調査項目は表 1 に示した。腫瘍最大径, 腫瘍占拠範囲は内視鏡検査で判定した。リンパ節病変, 胃以外の節外病変の有無は, 術中所見または CT, MRI, 超音波等の画像診断により判定した。

組織型は, 全例非ホジキン型, かつ, びまん性であり, B 細胞型 23 例, T 細胞型 1 例であった。

各症例に対する治療法の選択は主治医の判断で行われ, 外科的切除単独 4 例, 外科的切除と経静脈的投与を伴う化学療法の併施 14 例 (術前術後化学療法 1 例, 術後化学療法 13 例), 外科的切除と経口的化学療法の併施 2 例 (Uracil/Tegafur, etoposide), 経静脈的投与を伴う化学療法単独 3 例, 対症療法のみ 1 例であった (表 2)。

外科的治療は計 20 例に施行, 胃部分切除術 9 例, 胃全摘術 5 例, 脾合併胃全摘術 5 例, 脾脾合併胃全摘術 1 例が行われた。根治的手術施行は 18 例であった。1 例に手術に伴う合併症 (敗血症) による死亡を認めた。化学療法は cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, adriamycin, procarbazine, methotrexate, cytarabine, etopo -

表1 背景因子

項目	症例
性別：男/女	10/14
年齢：70歳以下/70歳超	15/9
Lugano 国際会議分類：I/II 1/II E/IV	10/5/6/3
Performance Status*：0/1/2/3	5/13/4/2
治療前血清LDH**：正常値/高値	22/2
WF 組織分類§：low/Intermediate/high	2/20/2
胃内病変数：1/2以上	20/4
腫瘍最大径：15cm以下/15cm超	17/7
腫瘍主局在：上部/中部/下部	7/11/6
腫瘍占拠領域：単一領域/複数領域	8/16
胃以外の節外病変：あり/なし	2/22
リンパ節病変：あり/なし	5/19

* Eastern Cooperative Oncology Group performance status

** lactate dehydrogenase

§ Working Formulation 組織分類

1985年1月より1999年3月までに当院で診療を行った胃悪性リンパ腫症例24症例を対象とした。男性10例、女性14例、年齢は34歳から84歳、平均64.0歳であった。

調査項目のうち、腫瘍最大径、腫瘍占拠範囲は内視鏡検査で判定した。リンパ節病変、胃以外の節外病変の有無は、術中所見またはCT、MRI、超音波等の画像診断により判定した。

組織型は、全例非ホジキン型、かつ、びまん性であり、B細胞型23例、T細胞型1例であった。

表2 治療内容

治療内容	症例
外科的切除単独	4例
外科的切除と術後標準的化学療法の併施	13例
外科的切除と術前術後標準的化学療法の併施	1例
外科的切除と術後経口的化学療法の併施	2例
標準的化学療法単独	3例
対症療法のみ	1例

外科的切除単独4例、外科的切除と経静脈的投与を伴う化学療法の併施14例（術前術後化学療法1例、術後化学療法13例）、外科的切除と経口的化学療法の併施2例（Uracil/Tegafur, etoposide）、経静脈的投与を伴う化学療法単独3例、対症療法のみ1例であった。

外科的治療は計20例に施行、胃部分切除術9例、胃全摘術5例、脾合併胃全摘術5例、脾脾合併胃全摘術1例が行われた。根治的手術施行は18例であった。1例に手術に伴う合併症（敗血症）による死亡を認めた。

化学療法は cyclophosphamide, vincristine, bleomycin, adriamycin, procarbazine, methotrexate, cytarabine, etoposide, predonisone などが使用され、COP, CHOP, CHOP-E, THP-COP, MACOP-B等の標準的治療がなされた。化学療法施行18例のうち7例は副作用等の為、治療途中で中止された。放射線照射は全く行われなかった。

表3 International Prognostic Index

群	該当因子数	症例数
low	0	12
	1	3
low intermediate	2	4
high intermediate	3	3
high risk	4	1
	5	1

International Prognostic Index (IPI) では、low 群15例、low intermediate 4例、high intermediate 3例、high risk 2例であった。

side, predonisone などが使用され、COP, CHOP, CHOP-E, THP-COP, MACOP-B等の標準的治療がなされた。化学療法施行18例のうち7例は副作用等の為、治療途中で中止された。放射線照射は全く行われなかった。

項目毎に累積生存率の計算を行い、有意差を認めた項目を共変量として多変量解析を行った。

また、IPIによる予後予測の胃原発悪性リンパ腫における有用性を検討する為、対象をlow群と他群に分け累積生存率の差を検定した(表3)。

統計学的処理には Stat View for Windows Version 5.0 (SAS Institute Inc.) を使用した。累積生存率の計算には Kaplan-Meier method を適用し generalized Wilcoxon test で検定を行った。多変量解析には proportional hazards model を適

用した。いずれも危険率5%以下の場合を有意とした。

結 果

調査時点で無再発生存14例, 有病生存3例, 死亡7例(原病死6例, 他病死1例), 5年生存率67.0%, 5年無病生存率63.5%, 5年経過後の死亡例は認めなかった。肉眼的根治手術が行われた症例と化学療法により画像上病巣が消失した症例

表4 予後関連因子の単変量解析
(Kaplan-Meier法, 一般化Wilcoxon検定)

項目	P値
性別(男/女)	0.8148
年齢(70歳以下/70歳超)	0.0377
Lugano国際会議分類(I/II+III+IV)	0.1470
PS(1以下/2以上)	0.6366
WF(low/imtermediate+high)	0.7928
胃内病変数(1/2以上)	0.5450
腫瘍最大径(15cm以下/15cm超)	0.5369
腫瘍主局在(上部/中部/下部)	0.8190
腫瘍占拠領域(単一領域/複数領域)	0.2941
胃以外の節外病変(あり/なし)	0.0241
リンパ節病変(あり/なし)	0.2170
標準的化学療法(あり/なし)	0.1557
根治手術(あり/なし)	0.0063

予後に関連すると考えられる因子に対して単変量解析を行い有意差検定を行った(Kaplan-Meier法, 一般化Wilcoxon検定)。P値0.05以下を有意差ありと判定した。

年齢, 胃以外の節外病変の有無, 根治手術の有無の3項目で累積生存率に有意差を認めた。それぞれ, 70歳以下, 胃以外の節外病変なし, 根治手術ありが良好であった。

は合わせて20例であったが, 20例のうち再発を4例に認めた。

前述の各項目と生存期間に関して単変量解析を行った結果, 年齢($p = 0.0377$), 胃以外の節外病変の有無($p = 0.0241$), 根治的手術の有無($p = 0.0063$), において有意差が認められた(表4)。更にこの3因子を共変量として多変量解析を行った結果, 根治的手術の有無に有意差が認められた($p = 0.0260$, ハザード比0.121, 95%CI: 0.019~0.776)(表5)。

IPIによるlow群と他群の生存率比較では, low群が有意に良好であった($p = 0.0126$)(図1)。

考 察

これまで消化管原発悪性リンパ腫の予後規定因子として, 年齢, 性, 臨床病期, 組織型, 腫瘍径, 隣接臓器浸潤などが挙げられている⁵⁾。今回我々が行った調査では, 単変量解析で, 年齢, 胃以外の節外病変の有無, 根治手術の有無, に有意差を認めた。性別, Lugano国際会議分類, WF組織分類, 腫瘍最大径, 腫瘍占拠範囲, リンパ節病変, 化学療法の有無に関しては統計上有意差を認めなかった。単変量解析で有意差を認めた, 年齢, 胃以外の節外病変の有無, 根治手術の有無の3因子を共変量として他変量解析を行った結果, 根治手術の有無のみが有意な因子となった。この結果から, 胃原発悪性リンパ腫の予後は, 根治手術の可否によると考えられた。ただし, 対象症例数が十分とは言えず, 各症例に行われた化学療法が統一されていないなどの点から, 今後さらに症例数を重ね

表5 予後関連因子の多変量解析(比例ハザードモデル)

項目	P値	ハザード比	95%信頼区間
年齢(70歳超)	0.0601	6.142	0.926-40.751
胃以外の節外病変(あり)	0.1552	4.468	0.567-35.196
根治手術(あり)	0.0260	8.295	1.288-53.422

単変量解析で累積生存率に差を認めた3項目を共変量として比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。P値0.05以下を有意差ありと判定した。根治手術の有無のみが有意であった。

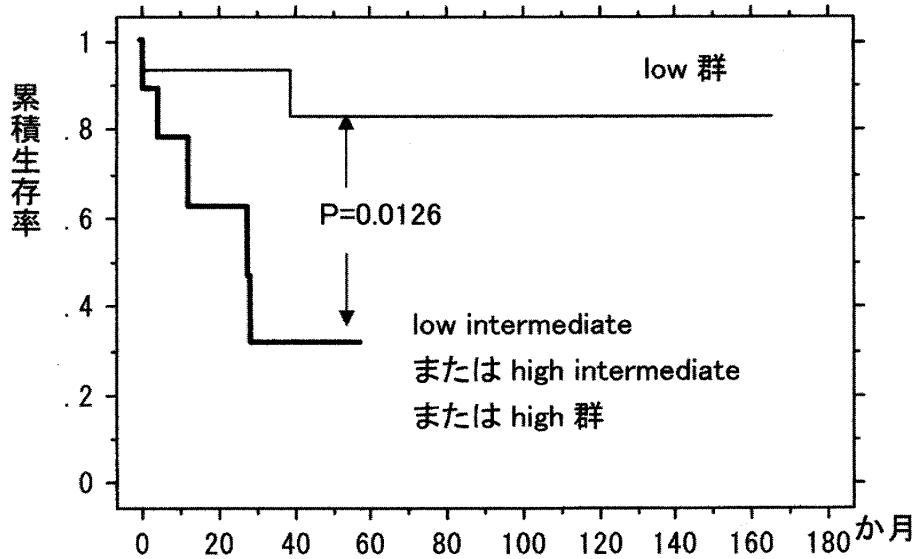


図1 IPIによる群別累積生存率

(Kaplan-Meier法, 一般化Wilcoxon検定)

非Hodgkinリンパ腫の予後予測モデルとして用いられているInternational Prognostic Index (IPI)の胃原発悪性リンパ腫における有用性を検討する為、対象をlow群と他群に分け累積生存率の差を検定した。累積生存率の計算にはKaplan-Meier methodを適用しgeneralized Wilcoxon testで検定を行った。

low群の累積生存率が有意に良好であった(P値0.0126)。IPIは胃原発悪性リンパ腫の予後予測に関しても有用であると考えられた。

検討する必要があると考えられた。

IPIでは、年齢(60歳以下か否か)、Ann Arbor分類(stage II以下か否か)、節外病変数(1個以下か否か)、PS(1以下か否か)、血清乳酸デヒドロゲナーゼ値(正常範囲内か否か)の5つの因子がNHLの独立した予後因子とされ¹⁾、IPI因子数0, 1をlow, 2をlow intermediate, 3をhigh intermediate, 4, 5をhigh risk群とする、予後予測モデルが広く認められている⁶⁾。我々が経験した症例においては、low群が他群と比較し有意に予後良好であり、IPIは胃原発悪性リンパ腫においても予後予測に有用であると考えられた。

消化管原発悪性リンパ腫を含む節外性リンパ腫、中に対する治療は、いまだ議論が続けられているが、従来、外科的治療が広く行われており、大花らは、胃悪性リンパ腫の予後規定因子として腫瘍の切除性、臨床病期、所属リンパ節転移、病

変の胃壁深達度、肉眼形態に有意差を認め、特に腫瘍の切除性が最も重要な因子であり、リンパ節郭清を含め胃癌に準じた術式で腫瘍の完全切除を目指すことが重要であると、外科的切除の有用性を主張している⁷⁾。Sanoらは、限局期胃悪性リンパ腫50例に対してprospectiveに外科的治療を行い、胃全摘術が治療の第一選択になり得ると結論している⁸⁾。Walkerらは、根治的切除が可能な胃悪性リンパ腫症例には外科的切除を行い、他の症例に対しては放射線照射を行うべきであると報告している⁹⁾。Bartlettらは、外科的切除が行われた限局期胃悪性リンパ腫症例の長期的予後と追加治療の有無に有意差は無く、化学療法、放射線照射よりも外科的切除が重要であると推論している¹⁰⁾。

その一方で、近年は化学療法、放射線照射を治療に取り入れることが多くなりつつある。術前化

学療法の有効性¹¹⁾、化学療法による手術後再発例の寛解が報告されている¹²⁾。また、非手術的治療による外科的治療と同等の治療成績も報告されている^{13)–18)}。

我々の調査では、根治的手術が行われた症例は有意に予後良好であった。また手術関連死は1例のみであり、外科的切除は予後改善に有力な治療方法であると考えられる。化学療法施行の有無で予後に有意差を認めなかったが、非ホジキン性リンパ腫に対する化学療法の有用性は一般に認められており、胃悪性リンパ腫においても組織型、臨床病期を確認し治療に取り入れるべきと考える。我々の施設ではこれまで放射線照射を行っていなかったが、照射により予後が改善する可能性があると考えられ、今後検討したい。結論として、MALTリンパ腫を除く胃原発悪性リンパ腫に対する治療は、根治的切除が可能であると判断される症例には外科的切除を行い、病変の広範な進展や腫瘍遺残が疑われる場合には組織型も考慮し、化学療法や放射線照射を追加する。また、根治的切除が困難であると判断される症例には、まず化学療法を行い、遺残病巣に対する外科的切除や放射線照射を検討することが妥当であると考えられる。

結 語

当院で入院治療を行った胃原発悪性リンパ腫24症例を対象に、予後因子の検討、治療方針に関する考察を行った。近年、節外性リンパ腫の治療における第一選択は非手術的治療となりつつあるが、胃原発悪性リンパ腫においては根治的手術を行うことが予後改善に寄与すると考えられ、手術的治療の重要性が示唆された。ただし、化学療法、放射線療法共に効果が実証されており、個々の症例に応じて複合的な治療を行うことが更なる予後の改善、QOLの向上に必要であると考えられた。

文 献

1) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project : A Predictive Model

for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 329: 987-994, 1993.

- 2) Lewin KJ, Ranchod M and Dorfman RF: Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 42: 693-707, 1978.
- 3) Isaacson P and Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410-1416, 1983.
- 4) Isaacson PG, Spencer J and Finn T: Primary B-cell gastric lymphoma. *Hum Pathol* 17: 72-82, 1986.
- 5) Green JA, Dawson AA, Lessells AM, Donald D and Machin D: Prognostic factors in gastrointestinal lymphoma. *Clin Oncol* 7: 115-121, 1981.
- 6) Hermans J, Krol AD, van Groningen K, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Kramer MH, Noordijk EM, Ong F and Wijermans PW: International prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. *Blood* 86: 1460-1463, 1995.
- 7) 大花正也, 岡野明浩, 松下光伸, 小西康弘, 久須美房子, 松林祐司, 鳴澤博昭, 澤見裕康, 高橋裕子, 高嶽博, 州崎剛, 羽白清, 小橋陽一郎: 消化管悪性リンパ腫 胃悪性リンパ腫の予後因子および外科的切除の重要性について. *日消誌* 91: 241-249, 1994.
- 8) Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Katai H, Maruyama K, Takenaka T and Nakanishi Y: Total gastrectomy for primary gastric lymphoma at stages IE and IIE: a prospective study of fifty cases. *Surgery* 121: 501-505, 1997.
- 9) Walker K, Frazee R and Roberts J: Treatment of gastric lymphoma. *Am Surg* 58: 409-412, 1992.
- 10) Bartlett DL, Karpeh MS Jr, Filippa DA and Brennan MF: Long-term follow-up after curative surgery for early gastric lymphoma. *Ann Surg* 223: 53-62, 1996.
- 11) 佐藤清治, 森倫人, 北原賢二, 伊山明宏, 廣橋喜美, 北島吉彦, 湯ノ谷誠二, 小川明臣, 宮崎耕治: 胃悪性リンパ腫手術症例の臨床的検討

- neoadjuvant chemotherapy の有用性. 日外連合会誌 23: 644-648, 1998.
- 12) Jelic S, Kovcin V, Jovanovic V, Opric M and Milanovic N: Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma localized to the gastric wall: no adjuvant treatment following radical surgery. *Oncology* 51: 270-272, 1994.
- 13) 早瀬尚文, 戸田幸博, 池田 恢, 小口正彦, 磯部公一, 松浦寛司, 宮田佐門, 鹿間直人, 中村和正, 土田恵美子: 胃悪性リンパ腫に対する非切除放射線治療の試み 日本放射線腫瘍学会調査研究グループと悪性リンパ腫治療研究会の共用ガイドラインによる治療結果の検討. 日放腫会誌 14: 61-67, 2002.
- 14) Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, LeBlanc M, Carlin S, Chase E and Fisher RI: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339: 21-26, 1998.
- 15) Maor MH, Velasquez WS, Fuller LM and Silvermintz KB: Stomach conservation in stages IE and IIE gastric non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 8: 266-271, 1990.
- 16) Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, Willich N, Reers B, del Valle F, Bodenstein H, Pfreundschuh M, Moller E, Kocik J, Parwaresch R and Tiemann M: Primary lymphoma of the stomach: three-year results of a prospective multicenter study. The German Multicenter Study Group on GI-NHL. *Ann Oncol* 8 Suppl 1: 85-88, 1997.
- 17) Haim N, Levirov M, Ben Arie Y, Epelbaum R, Freidin N, Reshef R and Ben Shahar M: Intermediate and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: a prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy, with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 17: 321-326, 1995.
- 18) Taal BG, Burgers JM, van Heerde P, Hart AA and Somers R: The clinical spectrum and treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach. *Ann Oncol* 4: 839-846, 1993.

(平成 17 年 1 月 21 日受付)