

4) 内科臨床と化学療法

県立がんセンター新潟病院内科 村川 英三・佐藤 正之

The Relationship between Survival Rate and Various Clinical and Histopathological Manifestations.

Eizo MURAKAWA and Masayuki SATO

Department of Internal Medicine Cancer Center Niigata Hospital

Two hundred twenty-six patients with non-Hodgkin's lymphoma admitted to the Cancer Center Niigata Hospital between January 1978 and December 1987 are reviewed.

In total, survival rate of the patients has been markedly improved, compared with the one of the patients, who were admitted between 1968 and 1978. Respectively, survival rate and response to treatment are significantly aggravated by various clinicopathological factors, such as 1) sex of male, 2) primary site of lymph-node, 3) advanced clinical stage, 4) histopathological type of either diffuse large cell type or diffuse pleomorphic type and 5) surface marker of T. To the patients with NHL of gastrointestinal tracts and Waldeyer's ring, aggressive combination chemotherapies are useful even in early stages.

Standardization of principles and protocols of treatment for each of the clinicopathological types of NHL is expected.

Key words: Non-Hodgkin's Lymphoma Survival Rate Treatment.

非ホジキンリンパ腫, 生存率, 治療.

Reprint requests to: Department of Internal Medicine, the Cancer Center Niigata Hospital, Niigata City, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市川岸町2丁目
県立がんセンター新潟病院

村川英三

私共は、1978年から1987年までの10年間に、県立がんセンター新潟病院に入院した216例の成人非ホジキンリンパ腫（以下 NHL と略）症例の概略を紹介すると共に、NHL 症例の長期生存、さらに永久治癒を期待するために、今後何を為すべきかについて若干の考察を加えたい。

1. 症例 (表 1)

1978年1月から1987年12月までの10年間に、県立がんセンター新潟病院に入院した NHL 症例は216例で、1987年12月現在死亡確認例は133例、剖検例は60例である。

性別では男性121例、女性95例、男女比1対0.78と

男性に好発している。

発症年齢は60才—70才台にピークがみられる。

2. 原発部位 (表 2)

これらの NHL 症例の原発部位を (表 2) に示す。リンパ節外原発87例、Waldeyer 輪原発48例、リンパ節原発81例である。

リンパ節外原発例のうち37例は消化管原発であり、なかでも胃原発が26例と最も多く、次いで小腸原発5例である。消化管以外のリンパ節外原発部位では、鼻腔、副鼻腔の11例が最も多く、次いで甲状腺、皮膚、乳房の順に多い。

Waldeyer 輪原発例では扁桃原発が34例 (70%) と圧

表 1 県立がんセンター新潟病院における
非ホジキンリンパ腫症例 1978,1-1987,12

症例数	216例	
うち	死亡確認例	133例
	剖検例	60
性比	男	121例
	女	95
年齢	20才未満	3例
	20-29	4
	30-39	10
	40-49	30
	50-59	39
	60-69	60
	70-79	51
	80-89	18
	90才以上	4

倒の多数を占めている。

リンパ節原発例を表在型、深部型、表在性リンパ節も深部リンパ節も共に腫脹している全身進展型の3型に分類すると、それぞれ31例、14例、36例となり全身進展型が最も多数を占めている。表在型の中では頸部リンパ節原発例が、深部型では腸間膜、後腹膜リンパ節原発例が際だって多いのが注目される。

3. 臨床病期分類 (表 3)

初診時の学的所見、血清生化学的検査、末血、骨髓像、断層撮影も含む線検査、⁹⁹Tc、⁶⁷Ga 等を用いたシンチグラフィ、CT 検査、超音波検査などの結果を総合して行った臨床病期分類 (Ann Arbor)¹⁾ の結果を(表 3)に示す。なお開胸あるいは開腹術施行例については手術所見に基づき修正した結果を示す。

NHL 全体としてはI期 (またはI E) 61例、II期 (またはII E) 55例、III期 (またはIII E) 16例、IV期 (またはIV E) 84例となり、I期+II期の限局型群とIV期の高度全身進展型群に大きく2分される。

原発部位別にみると Waldeyer 輪原発例では、その86%がI期もしくはII期であるのに対し、リンパ節原発例ではその66%がIII期もしくはIV期の進展例であり、さらにその 2/3 の症例は発熱とその他の全身症状を伴うB群であり、著しく対照的な相違が見られる。

4. 病理組織分類 (表 4)

今回のシンポジウムに当り、216例の NHL 症例のうち150症例の生検標本について、新潟大学第2病理学教

表 2 原発部位

1. リンパ節外原発	87例
消化管	37
胃	26
小腸	5
回盲部	1
大腸	3
直腸	2
鼻腔、副鼻腔	11
甲状腺	8
皮膚	6
乳房	6
骨、骨髓	4
唾液腺	4
肺、胸膜	4
睪丸	3
眼窩	2
卵巣	1
脾	1
2. Waldeyer 輪原発	48
上咽頭	4
下咽頭	2
中咽頭	3
扁桃	34
口腔底	2
舌根部	3
3. リンパ節原発	81
表在型	31
頸部	17
腋下部	1
頸部+腋下部	3
大腿部	1
鼠頭部	1
全身表在型	8
深部型	14
縦隔	1
腸間膜、後腹膜	13
全身進展型	36

室本間慶一講師、根本啓一助教授に LSG 分類 (Lymphoma Study Group 分類)²⁾ をお願いした。結果は(表 4)に示す通りである。NHL と診断されたもの142

表3 臨床病期分類 —Ann Arbor 分類— (症例数)

	消化管	消化管以外の リンパ節外	リンパ節	WALD輪	計
I 期	A 8 B 9	2 2 2 2	8 8	2 1 2 2	5 9 6 1
II 期	A 9 B 10	7 9	1 6 1 6	2 0 2 0	5 2 5 5
III 期	A 2 B 2	1 1	9 1 1	2 2	1 4 1 6
IV 期	A 1 0 B 1 6	8 1 8	1 1 4 6	2 4	3 1 8 4
	A 1 0 B 1 6	8 1 0	1 1 3 5	2 2	3 1 5 3

WALD : Waldeyer ring.

例, NHL 以外の疾患, もしくは NHL と診断し得ないもの8例であった.

142例の NHL 症例のうち濾胞性 (Follicular) は8例, びまん性 (Diffuse) は134例であった.

細分類では, びまん性134例のうち小細胞型 (small cell type) 8例, 中細胞型 (medium-sized cell type) 14例, 混合型 (mixed type) 28例, 大細胞型 (large cell type) 67例, 多形細胞型 (pleomorphic type) 6例であり, その他リンパ芽球型 (lymphoblastic type), バーキット型 (Burkitt type) がそれぞれ1例みられた.

さらに67例の大細胞型症例について亜細分類の結果 cleaved cell type 20例, noncleaved cell type 7例, いずれとも決め難いもの27例, 免疫芽球型 (immunoblastic type) 8例, 淡明細胞型 (clear cell type) 2例, その他3例であった.

また, 原発部位別にみると消化管原発, リンパ節原発および扁桃原発の症例の過半数は大細胞型である. 一方, 鼻腔原発のものでは大細胞型はみられず中細胞型, 混合型を示すものがほとんどであった. 多型細胞型を示した症例の大部分はリンパ節原発であった.

一方これらの症例を国際分類 Working Formulation for Clinical Usage (WF 分類)³⁾に基づき分類すると, 分類可能症例130例中, 低悪性度群 Low Grade 16例, 中悪性度群 Intermediate Grade 96例, 高悪性度群 High Grade 18例であった.

5. 膜マーカー (表5, 6)

NHL 216例のうち76例について腫瘍細胞の膜マーカーの検査が行われている.

方法は, 生検組織を細切作製した細胞浮遊液について, 初期の症例ではEロゼット, EAC ロゼット形成法により, 中期の症例ではモノクローナル抗体を用いた直接, もしくは間接蛍光抗体法目視法により, 1987年5月以降は Spectrum III (Ortho 社) を用いて判定した.

NHL 症例全体では, T細胞性25例に比しB細胞性42例, T/B 比1対1.68とB細胞性が優位である.

原発部位別にみると (表5) に示すように消化管原発例ではB, 鼻腔, 副鼻腔原発例や乳房原発例ではT, リンパ節原発例や Waldeyer 輪原発例ではT, Bいずれのタイプもみられる.

LSG 分類と膜マーカーとの相関を見たものを (表6) に示す. 濾胞性は検索し得た4例中4例がB, びまん性のうち多形細胞型, リンパ芽球型はT, バーキット型はBと明らかな特徴が見られる. しかし, 小細胞型, 中細胞型, 混合型及び大細胞型についてはT, Bいずれのタイプも見られる. 更に, 大細胞型・亜細分類との相関は, 淡明細胞型は2例ともTであるが, Cleaved cell type, non-cleaved cell type, 免疫芽球型及びその他の型についてはT 4例に対しB14例と圧倒的にB優位であるが, 少数の不一致例も見られる.

6. 各種要因と予後

NHL 症例の予後は, 年齢, 性別, 原発部位, 臨床病

表 4 病理組織分類 (LSG 分類)
216例中150例につき検討
新大第2病理 本間, 根本による

NHL	
濾胞性	8例
中細胞型	5
大細胞型	3
びまん性	134
小細胞型	8
中細胞型	14
混合型	28
大細胞型	67
多形細胞型	6
リンパ芽球型	1
Burkitt 型	1
類上皮細胞型	1
分類困難	3
Mycosis fungoides	1
Lennert 型	1
?	3
その他	8
境界型症例	1
良性	4
Carcinoma	3
びまん性大細胞型の亜細分類	
Cleaved cell	20例
Non-cleaved cell	7
免疫芽球型(Immunoblastic)	8
淡明細胞型(Clear cell)	2
分類困難	27
?	3

期, 病理組織型, 膜マーカー, 治療法, 合併症など多くの要因に影響されている。

これらの各種要因と, 治療開始からの生存期間との関連につき検討した。

1) 性別と予後

男性 118 例, 女性 91 例の全症例についての生存率曲線 (Kaplan-Meier 法) を (図 1) に示す。50% 生存期間は男性 445 日に対し女性 1853 日と約 4 倍の延長が見られる。

しかし, (表 7) に示すように, 各種要因毎に両群間の有意差を検討したが, 平均年齢, 原発部位, 膜マーカー,

表 5 原発部位と膜マーカー (症例数)

	T	B	判定不能	ND
リンパ節外				
消化管	0	5	0	29
鼻腔	4	0	0	6
皮膚	1	1	0	4
甲状腺	1	3	0	5
乳房	2	0	0	4
リンパ節	10	19	7	45
WALD 輪	6	10	2	30
合計	25	42	9	140

WALD: Waldeyer ring, ND: not done,

表 6 症例数

1) LSG 分類と膜マーカー

	T	B	U	ND	計
濾胞性	0	4	0	4	8
びまん性					
小細胞型	3	0	1	4	8
中細胞型	2	1	2	10	13
混合型	3	2	2	20	27
大細胞型	7	20	2	38	67
多形細胞型	4	0	0	2	6
リンパ芽球型	1	0	0	0	1
バーキット型	0	1	0	0	1

2) 大細胞型の亜細分類と膜マーカー

	T	B	U	ND	計
Cleaved cell	1	3	0	16	20
Non-cleaved	0	3	0	4	7
免疫芽球型	1	4	1	2	8
淡明細胞型	2	0	0	0	2
分類不能	2	9	0	15	26

U: unclassified, ND: Not done,

LSG 分類では男女間に全く差は認められず, 臨床病期についてはⅣ期症例が男性が 42.6% であるのに対し女性では 34.0% と僅かながら低い傾向が見られる。また, 原発部位別に男女間の生存率の有意差を検定すると, リンパ節原発例では両群に差は認められず, 消化管原発例及び Waldeyer 輪原発例で女性の生存期間の延長が著しい。

2) LSG 分類と予後

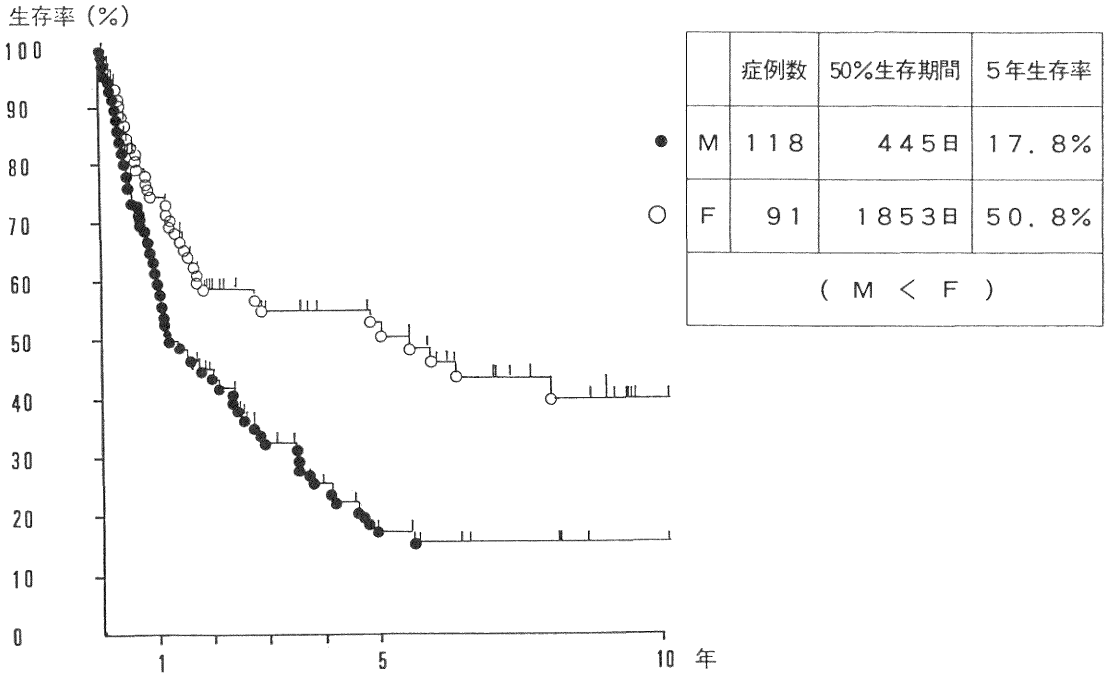


図1 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
—SEX—

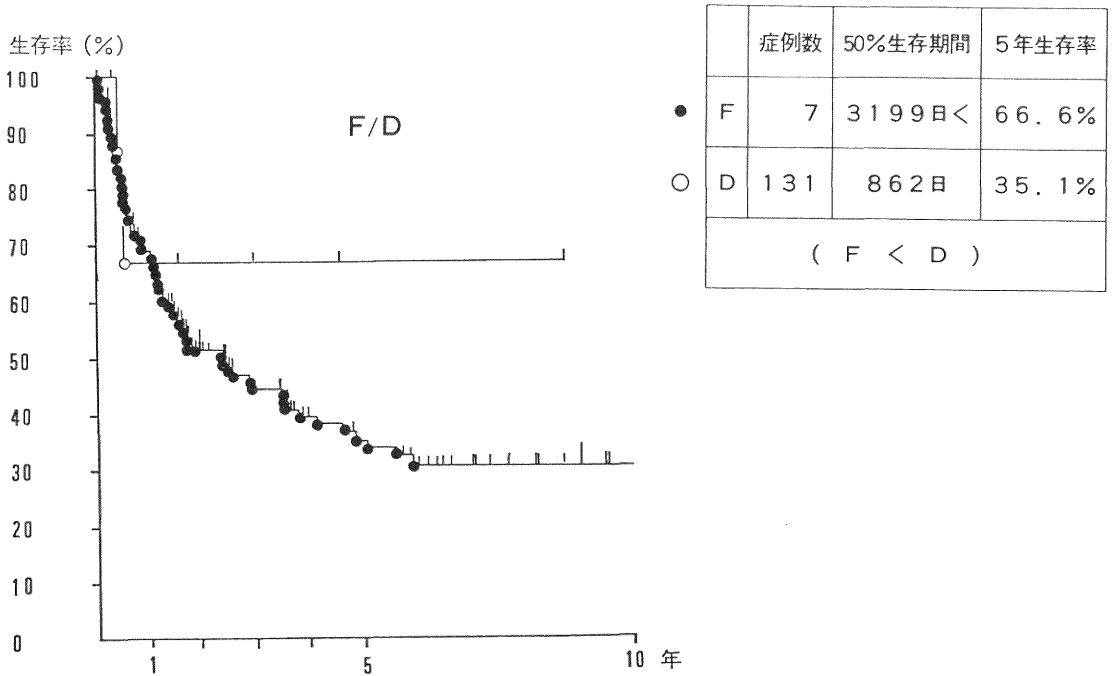


図2 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
—LSG 分類—

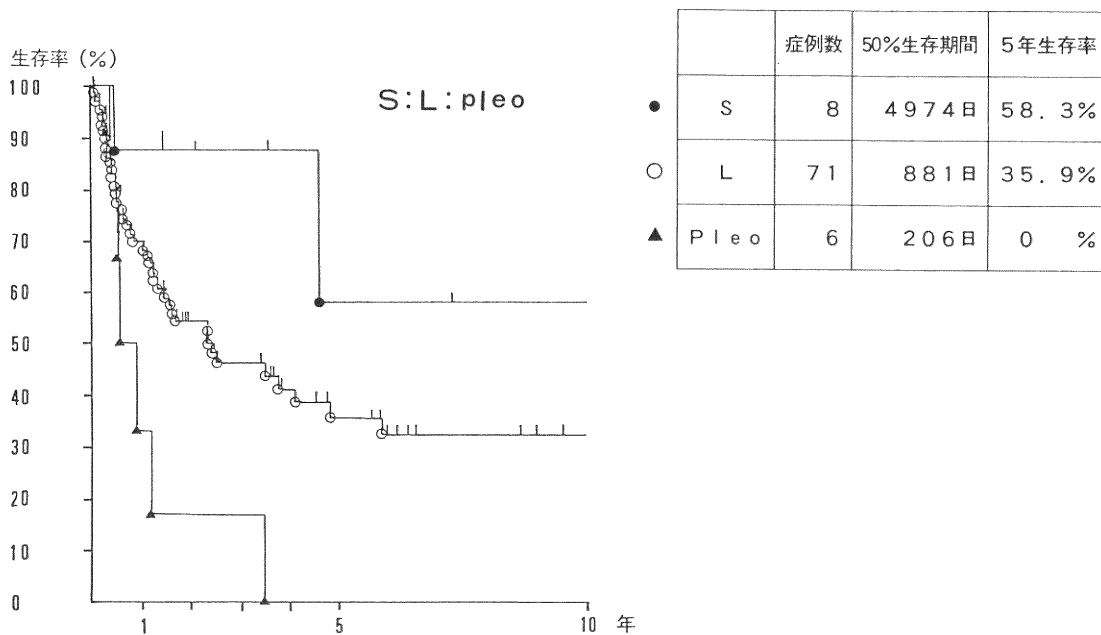


図3 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— LSG 分類 —

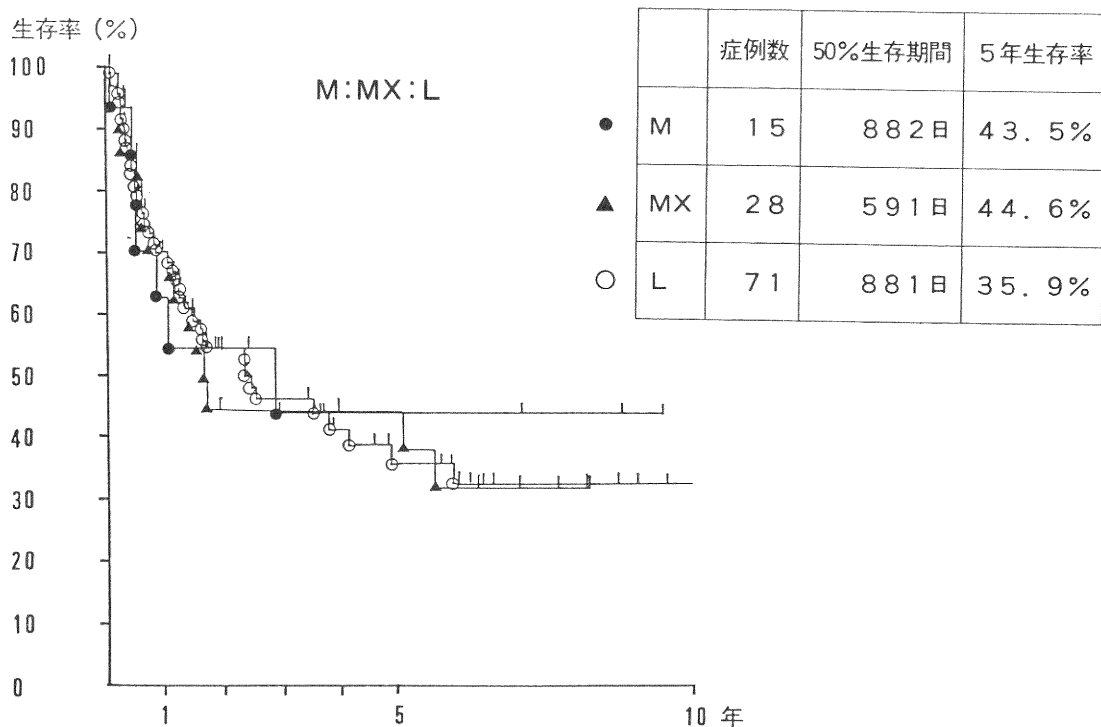


図4 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— LSG 分類 —

表7 性別と予後

	男性		女性	
症例数	122		94	
50%生存期間	445日		1853日	
平均年齢	61.2才		61.9才	
原発部位	(%)		(%)	
消化管	20例	16.3	17例	18.0
その他リンパ節外	28	22.9	22	23.4
リンパ節	48	39.3	33	35.1
WALD 輪	26	21.3	22	23.4
臨床病期				
I	33	27.0	28	29.7
II	28	22.9	27	28.2
III	9	7.3	7	7.7
IV	52	42.6	32	34.0
膜マーカー				
T	15	12.2	10	10.6
B	25	20.4	17	18.0
LSG 病理組織分類				
びまん性	71	58.1	65	69.1
濾胞性	4	3.2	4	4.2
細分類				
小細胞性	2	1.6	6	6.3
中細胞性	7	5.7	11	11.7
混合型	16	13.1	13	13.8
大細胞性	39	31.9	31	32.9
多形細胞型	5	4.0	1	6.3

WALD: Waldeyer

LSG 分類の病型別の生存率曲線を(図2)(図3)(図4)に示す。

濾胞性はびまん性に比し明らかに予後は良好である。細分類では小細胞型、大細胞型、多形細胞型の順に予後は不良となるが、中細胞型、混合型及び大細胞型の間には有意の差は認められない。

3) WF 分類と予後

(図5)に示すように、Low Grade 群は他の群に比べ有意に良好な予後を示しているが、Intermediate Grade 群、High Grade 群の間には有意の差は証明できなかった。

4) 膜マーカーと予後

T, B膜マーカー別にみた生存率曲線を(図6)に示す。

T細胞型はB細胞型に比し明らかに予後は不良であり、特に治療開始1年後以降の生存率にこの傾向は著しい。なお、T細胞性25例中には ATLA 抗体陽性例は1例も含まれていない。

5) 原発部位と予後

原発部位別の生存率曲線を(図7-1)(図7-2)に示す。リンパ節原発群は他の群と比較して予後は最も不良であるが、消化管原発群、Waldeyer 輪原発群及びこれら以外のリンパ節原発群の間には有意の差は認められない。

6) 臨床病期と予後

原発部位別に臨床病期(I期+II期)の限局型と、(III期+IV期)の進展型の2群に分け生存率曲線を検討した。(図8)(図9)(図10)(図11)

原発部位のいかに問わず、(III期+IV期)の進展型は(I期+II期)の限局型に比較し明らかに予後は不良である。

また、消化管原発例で、(I期+II期)群で4-5年後に死亡症例が激増していることは大いに注目すべきことである。

一方、リンパ節原発例、Waldeyer 輪原発例およびその他のリンパ節外原発例の何れにも共通して見られる傾向であるが、治療開始後、初期には(I期+II期)群も(III期+IV期)群も同様の減衰傾向を示し、約1年後によりやく両群間に有意の解離が現れることである。こうした傾向は、臨床病期判定に際し進展型を限局型と誤って understaging している可能性、あるいは治療開始後も臨床病期の進行を阻止し得なかった症例がかなりの率を占めている可能性を示唆している。

言い替えば、現在の臨床病期判定の方法が果して妥当か。また、(I期+II期)の限局型症例に対する治療法が果して正しく選択され、実施されているかが問題となって来るのである。

7) 県立がんセンター新潟病院における

治療成績の進歩

以上の成績を、1968年から1978年の11年間に県立がんセンター新潟病院に入院した81例の NHL 症例の生存率曲線と比較した。1978年の検討では⁴⁾、リンパ節原発例と Waldeyer 輪原発例を一括した78例について生存率を求めた結果、臨床病期(I期+II期)16例の50%生存期間24ヶ月、IV期57例の50%生存期間6ヶ月であった。

一方、今回の集計例についても同様の分類で比較すると、臨床病期(I期+II期)66例の50%生存期間58ヶ月、

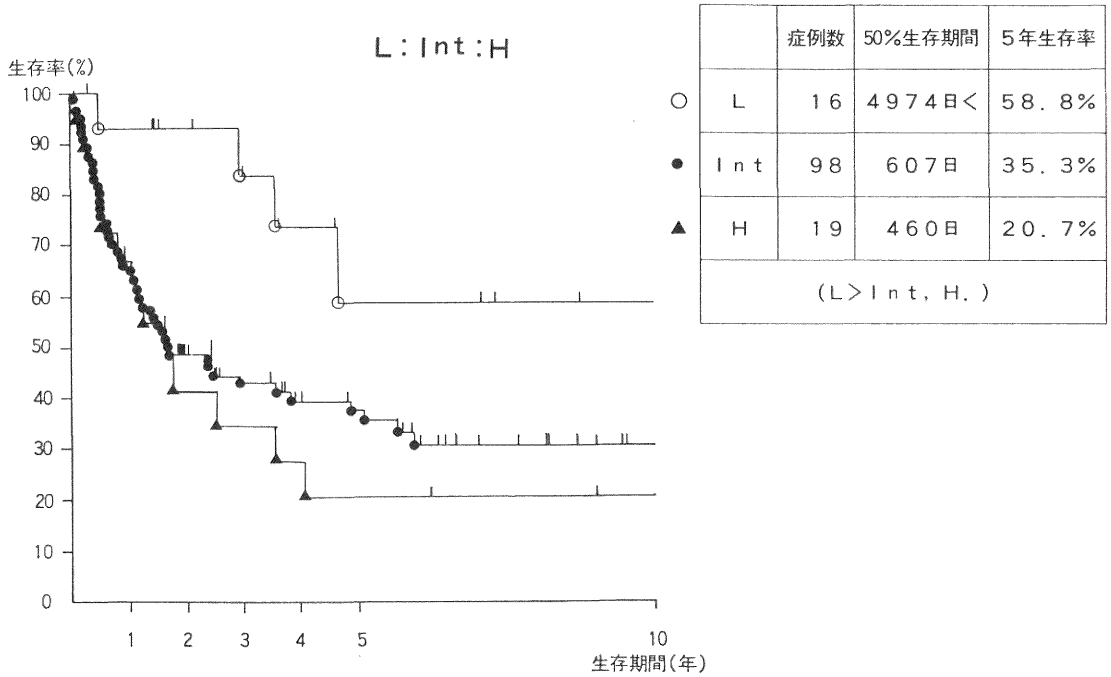


図5 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 国際分類 (WF) —

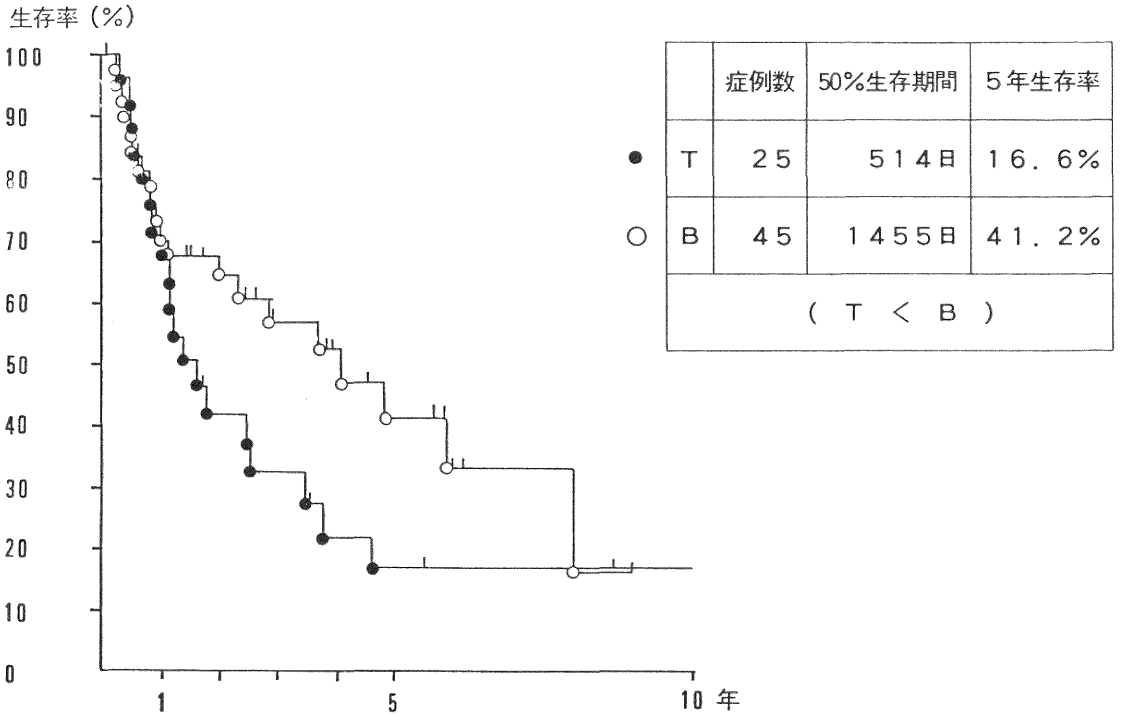


図6 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— SURFACE MARKER —

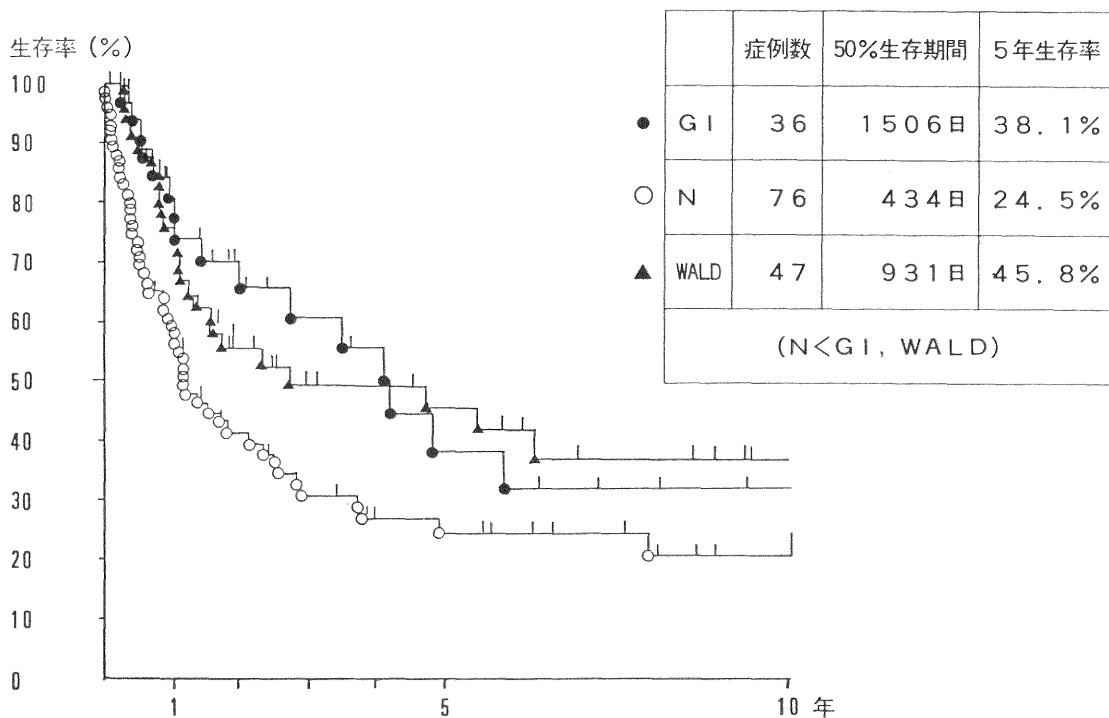


図 7-1 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 原発臓器 —

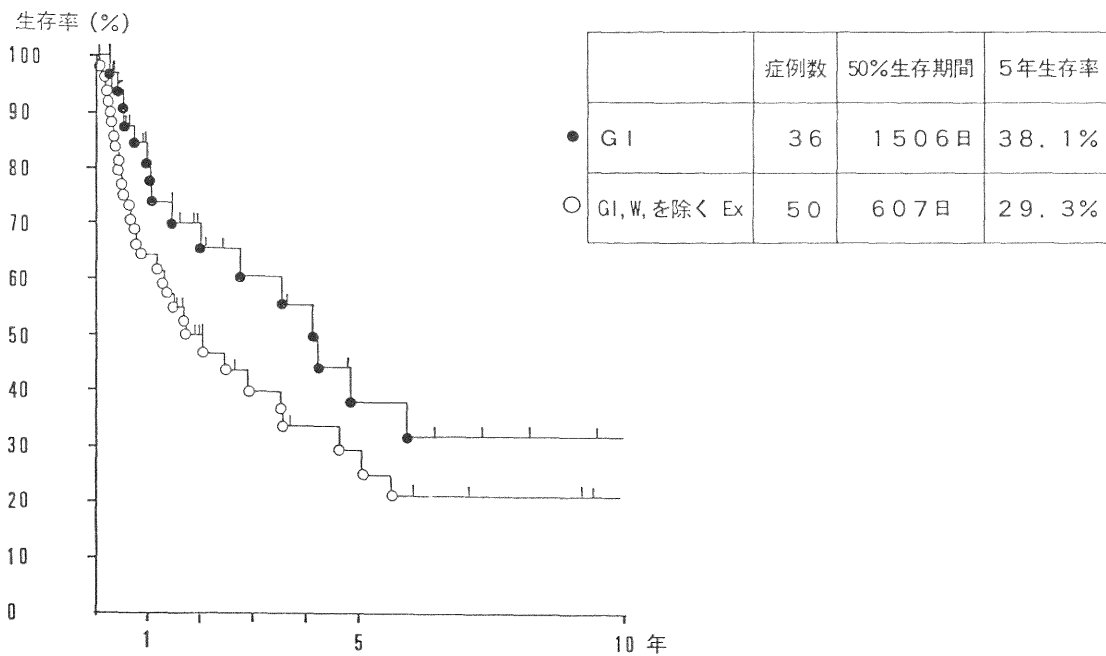


図 7-2 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 原発臓器 —

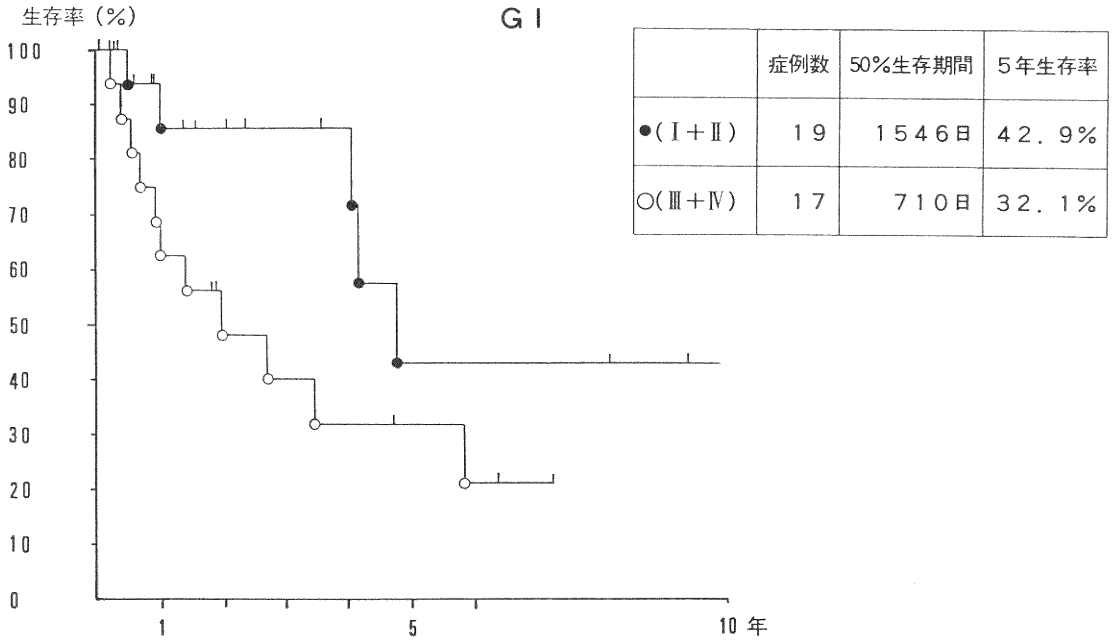


図 8 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 臨床病期 (Ann Arbor) —

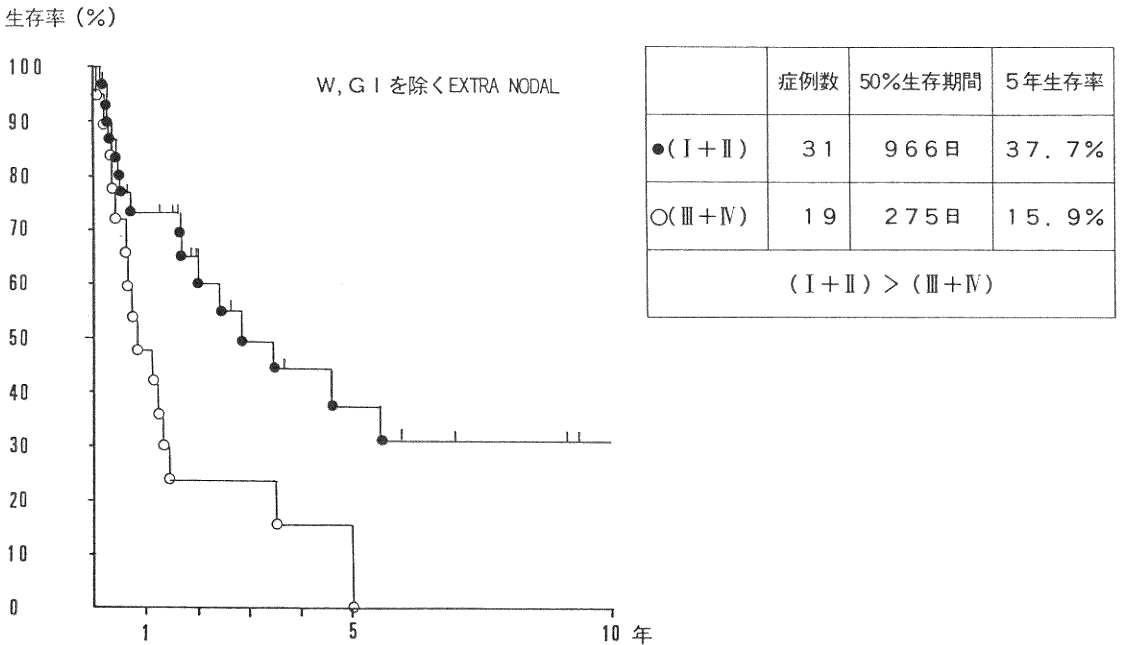


図 9 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 臨床病期 (Ann Arbor) —

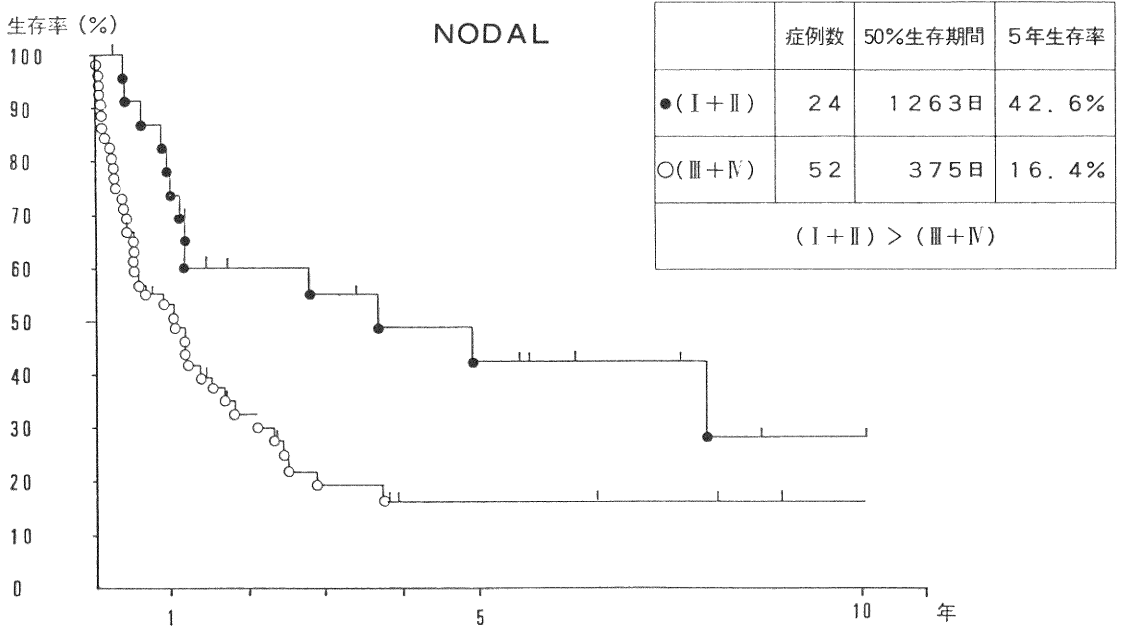


図 10 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 臨床病期 (Ann Arbor) —

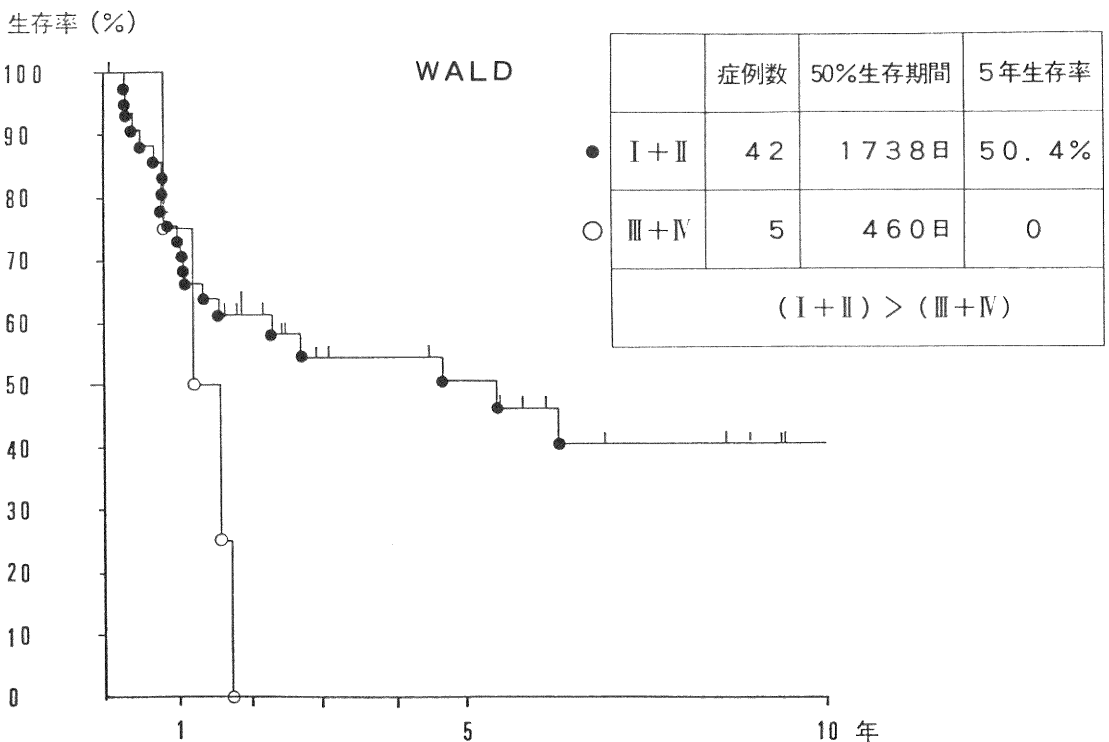


図 11 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— 臨床病期 (Ann Arbor) —

5年生存率47.1%、臨床病期Ⅳ期47例の50%生存期間14.3ヶ月、5年生存率11.5%となり、著しい予後の改善がみられる。

7. NHL 症例の治療

NHL の治療には、根治的手術、放射線療法、化学療法、免疫療法などが用いられているが、個々の症例については長い経過中に種々の治療法が組合せられ、かつ反復して用いられている。従って、個々の治療法について、予後に及ぼす効果を評価することは必ずしも容易ではな

表 8 NHL の治療 (全216例について)

1. 手術	
根治を目的とした手術	80例
生検もしくは保存的手術	111
なし	25
手術前化学療法	5
2. 放射線療法	
根治的放射線療法	94
対症的放射線療法	3
なし	119
3. 化学療法 (初回)	
多剤併用療法	146
VCP	61
VEMP	8
CHOP	66
BLM を含む多剤併用	4
NCS を含む多剤併用	6
BHAC-DMP	1
不十分もしくは不適当な化学療法	36
Pred 単独	3
CPM 単独	12
CP	4
VC	11
5FU, MMC など	6
なし	34例

化学療法剤の略号

Pred : Predonisolone, CPM : Cyclophosphamide, BLM : Bleomycin, NCS : Neocarzinostatin, V : Vincristin(VCR), 5FU : 5-Fuorouracil, MMC : Mitomycin C
 CP : CPM + Pred,
 VP : VCR + Pred,
 VCP : VCR + CPM + Pred,
 VEMP : VCR + CPM + 6MP + Pred,
 CHOP : CPM + Adriamycin(ADM) + VCR + Pred,
 BHAC-DMP : Behenoyl Ara C
 + Daunorubicin + 6MP + Pred

表 9 NHL の治療

初回治療として手術、放射線療法、化学療法の併用状況
 1) 消化管原発 (臨床病期 I + II)

	根治的手術	放射療法	化学療法
19例	あり 17	あり 1	あり 1
		なし 16	なし 0
	なし 2	あり 0	あり 10
		なし 2	なし 6
		あり 0	なし 0
		あり 1	なし 1

2) 消化管以外のリンパ節原発 (臨床病期 I + II)

	根治的手術	放射療法	化学療法
30例	あり 19	あり 9	あり 6
		なし 10	なし 3
	なし 11	あり 9	あり 4
		なし 2	なし 6
		あり 5	なし 4
		あり 1	なし 1

3) リンパ節原発 (臨床病期 I + II)

	根治的手術	放射療法	化学療法
24例	あり 5	あり 3	あり 1
		なし 2	なし 1
	なし 19	あり 11	あり 11
		なし 8	なし 1
		あり 6	なし 2

4) WALD 輪原発 (臨床病期 I + II)

	根治的手術	放射療法	化学療法
42例	あり 18	あり 17	あり 14
		なし 1	なし 3
	なし 24	あり 20	あり 1
		なし 4	なし 0
		あり 11	なし 9
		あり 2	なし 2

WALD : Waldeyer

い。しかし一般に、初回治療の効果、初回緩解の持続期間が、予後及び生存期間に最も影響を及ぼす要因の1つであることについて、異論を挟む余地は無いものと思われる。

(表8)はNHL 216例に対し、初回に施行された治療法についての集計である。

根治を目的とした手術は80例に行われ、根治的放射線療法は94例に実施されている。初回治療として化学療法は大多数の症例に行われているが、34例(15.7%)には実施されていない。こうした症例の多くは再発後に初めて化学療法を開始されている。化学療法の内容では、182例中146例(80.2%)には3剤以上の組合せによる多剤併用療法が行われている。その約半数はVincristine, Cyclophosphamide, Prednisolone, Adriamycinの4剤によるCHOP療法であり、次いでVincristin, Cyclophosphamide, Prednisolone 3剤によるVCP療法が頻用されている。しかし36例については、単剤単独、あるいは2剤併用など効果が必ずしも期待できない不十分な化学療法や、5FU, MMCなど不適當な選択が行われていることは見逃すことの出来ない問題である。

8. 臨床病期(I期+II期)症例の初期治療について

先に、臨床病期(I期+II期)の限局型症例のうち、消化管原発例では4-5年後の再発例が目だつて多いこと、リンパ節原発例、Waldeyer輪原発例、その他のリンパ節外原発例では治療開始後約1年間は、(III期+IV期)の進展例とほとんど大差なく生存率曲線が急激に減

衰していることを指摘した。

これらの事実は、臨床病期(I期+II期)症例の初期治療が不適當であった症例がかなり含まれている可能性を示唆している。今後、より多くの症例に長期生存を期待するためには、この問題を明らかにすると共に、適切な治療プロトコルを確立することが重要である。

(表9)は、臨床病期(I期+II期)症例の初期治療がいかに行われたかを、原発部位別に集計したものである。

根治的手術、根治的放射線療法並びに化学療法が複雑に組合せ用いられており、原発部位別に見ても、一貫した治療理念で初期治療が行われていないことがうかがわれる。

次に、これら初期治療に用いられた治療が個々の症例の予後にいかなる影響をもたらしているかを検討した。

(表10)は、臨床病期(I期+II期)の症例に初期治療として用いられた治療法と、原発部位別の50%生存期間、5年生存率の関係を集計したものである。

Waldeyer輪原発例についてみると、それぞれ根治的手術、根治的放射線療法、あるいは多剤併用による化学療法を施行した群は、しなかった群(もしくは出来なかった群)に比較して生存期間の延長は明かである。

消化管原発例については、ほとんどの症例が根治的手術を受け、根治的放射線療法は行われていないが、術後多剤併用による化学療法を受けた群と、受けなかった群を比較すると術後3-5年後から生存率に大きな差が生

表10 臨床(I+II)期症例の治療法別にみた予後

		症例数	50%生存期間	5年生存率
消化管原発			日	%
化学療法	有り	17	2997<	74.0
	無し	2	1546	40.0
リンパ節原発				
放射線療法	有り	14	1263	43.1
	無し	10	639	41.6
WALD輪原発				
根治的切除	有り	8	3491	76.4***
	無し	24	807	32.4***
放射線療法	有り	36	2264	59.2*
	無し	6	378	16.6*
化学療法	有り	30	3458	62.1
	無し	12	862	33.3

有意差検定:(***)危険率0.1%,(*)危険率5%,

じている。

リンパ節原発例についてみるとは、手術はほとんどの例が生検で留まっており、化学療法は24例中19例に施行されている。根治的放射線療法は約半数の例に行われているが、施行群と非施行群の間に50%生存期間、5年生存率の何れについても有意の差は認められない。従って、臨床病期（Ⅰ期＋Ⅱ期）のリンパ節原発例にみられる治療初期の生存率曲線の急激な減衰の要因は、初期治療の問題と言うよりは、むしろ臨床病期判定が果して妥当であったか否かの問題に置き換えて考えるべきかもしれない。

消化管原発を除くその他のリンパ節外原発例については、原発部位、治療法共に極めて多種多様であり、群として比較検討することは困難である。

9. 臨床病期（Ⅰ期＋Ⅱ期）症例の初期治療選択に関する問題点

原発部位のいかんを問わず臨床病期（Ⅰ期＋Ⅱ期）症例の初期治療の選択は、（表9）に示すように、多種多様に行われている。例えば、Waldeyer 輪原発例についてみると、根治的手術、根治的放射線療法及び多剤併用による化学療法の3者を共に施行した症例は42例中14例と約1/3に過ぎない。

（図12）（図13）は、Waldeyer 輪原発例及び消化管原発例について、実際に用いられた初期治療法の組合せと、各群の生存率曲線を示したものである。（表10）で既に示したように、各治療法毎には施行群と非施行群との間にはそれぞれ差が有るにもかかわらず、個々の症例の予後について検討すると、必ずしも明瞭な差としては表現されず、あるいは一見矛盾した、理解困難な結果が示されている。

こうした結果は、対象群が必ずしも均一ではないこと、また、初期治療法の選択が実際には random には行われてはいないことを示している。即ち、主治医は初期治療法の選択に当り、個々の症例毎の種々の要因を考慮して、ある理念に基づいてこれを行っているが、10年の間、これらの診断に携わってきた多数の主治医の治療理念が必ずしも共通ではなかったと言い替えることが出来よう。

実際には、NHL 症例の初期治療法の選択に際し

- (1) 患者側要因として、年齢、性別、全身状態、合併症の有無、
- (2) 腫瘍側の要因として、原発部位、臨床病期、組織型、膜マーカーのタイプ、組織診断に対する信頼度
- (3) 社会的要因として、患者及び家族の死生観、家庭環境、経済力、疾患に対する正しい知識と理解の有無、

治療に対する積極的協力の有無、

などが大きな影響を及ぼしていること疑いのない事実である。

しかし、少なくとも治療を担当する医師のサイドに、NHL という疾患に対する認識不足や、ある種の治療法に対する過信に基づく、初期治療法選択の誤りがあるとすれば、この障壁を取り除かない限り、より多くの症例に長期生存を期待することは困難と思われる。

初診医、病理医、手術を担当する外科系診療科、放射線科、化学療法を主として担当する内科系診療科など相互間の密接な連携と、一貫した治療理念に基づく治療プロトコールの確立が望まれるところである。

更には、実際に施行された治療法の効果を客観的に評価し、かつ長期間にわたりその効果を追跡調査することは最も基本的な作業であり、既存の治療プロトコールを改善、成長させて行くために不可欠なものと言えよう。

10. NHL 症例の経過中の合併症

NHL 症例の全経過にわたって合併症の全貌を把握することは、ほとんど不可能である。（表11）は、入院カルテに記載の有った重大な合併症を集計したものである。

腫瘍の進展に基づくものの中でも白血化14例、CNS 浸潤13例が際だって多く、その他、腫瘍組織の脱落によると思われる腸管穿孔、食道穿孔、気管穿孔など重篤な合併症が目目される。

2次性の免疫不全に基づく感染症は26例見られ、うち細菌性感染症は17例とおよそ65%を占めている。終末期感染を含めばこれに数倍する数が有るものと思われる。その他ウィルス感染症ないし再活性化例が9例見られ、帯状疱疹については、実際は全経過中にこの10倍近い症例があるとの印象を受けている。

悲感染症呼吸器疾患の中では、Cytomegalovirus、や Pneumocystis carinii 以外の急性間質性肺炎が7例みられ、今後に残された大きな問題である。

ステロイド剤は、多剤併用による化学療法のプロトコールに必ず加えられている薬剤であるが、これに起因する胃潰瘍、吐血、糖尿病、骨粗しょう症は極めて高頻度に見られる合併症であり、ここに示されている数値はほんの一端を示しているに過ぎない。

イレウスは腹部に浸潤した NHL 症例では高頻度に見られ、特に腹部に放射線療法を行った症例では常に注意していなければならない合併症である。

その他、Vincristin による末梢神経障害は、程度の差こそあれ、ほとんど必発の障害であろう。

また、大量に用いられる各種代謝拮抗剤、抗菌抗生剤

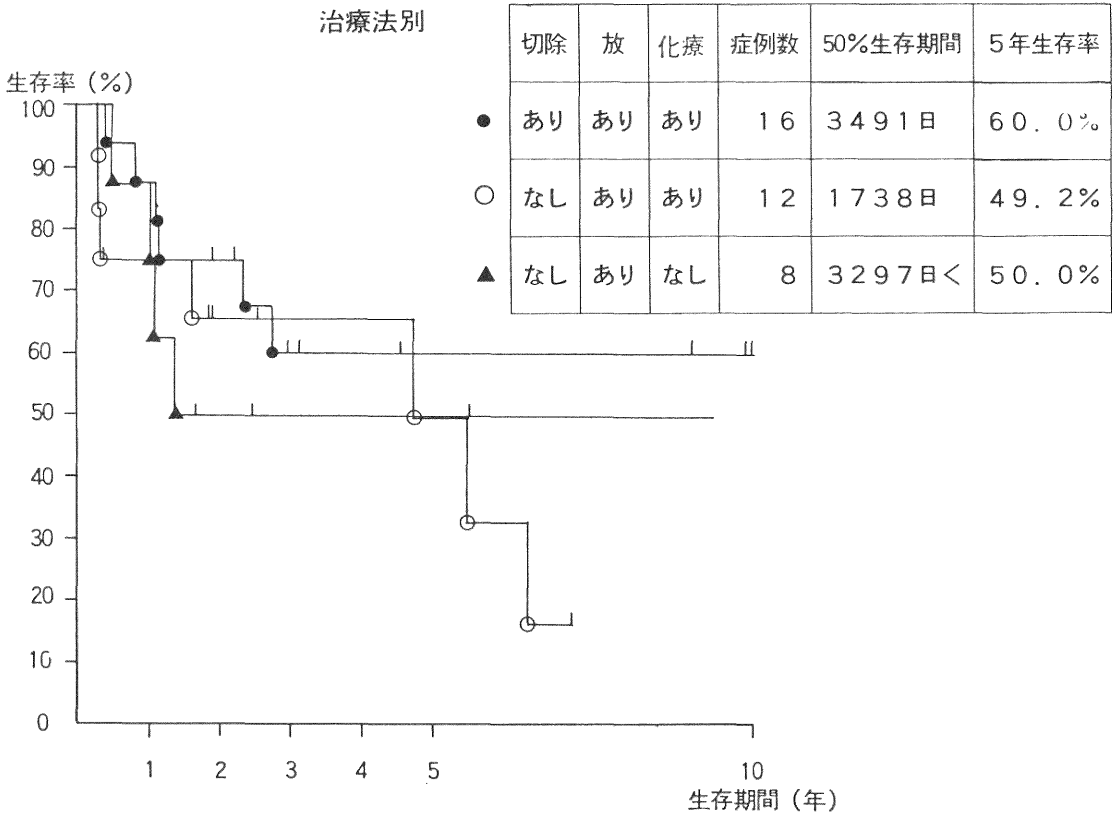


図 12 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— WALD, (I + II) —

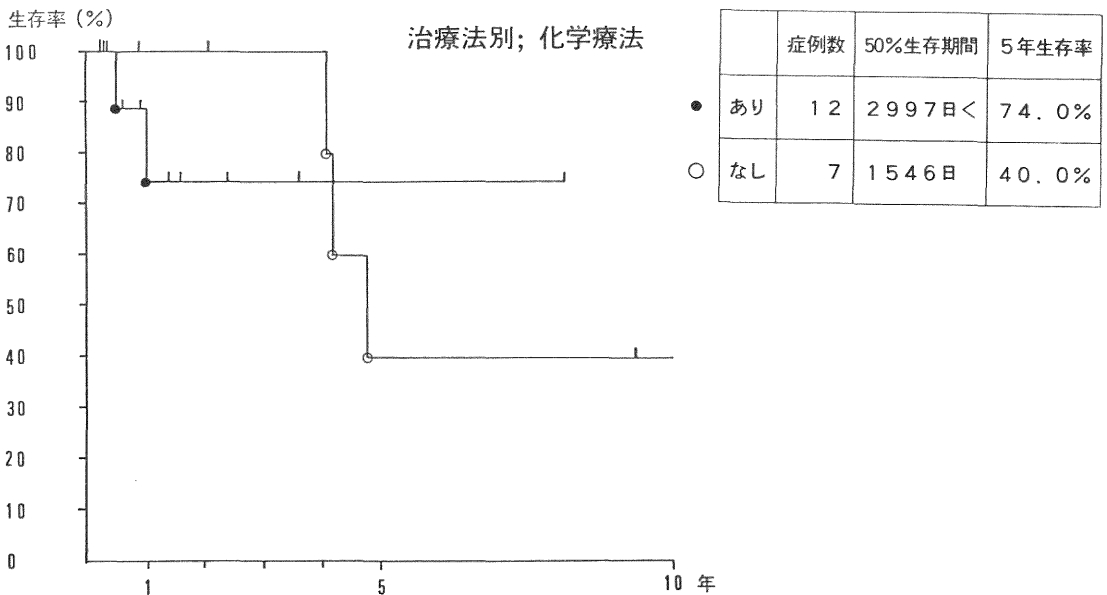


図 13 NHL 生存率曲線 (KAP・MR)
— GI, (I + II) —

表 11 NHL の経過中の主な合併症

白血化	14例	心, 血管系	例
CNS 浸潤	13	心筋梗塞	2
感染症		狭心症	2
細菌性		不整脈	2
肺炎	6	心不全	2
敗血症	4	神経, 筋	
肺化膿症	1	高度筋萎縮	2
膿胸	1	末梢神経障害	2
肛門膿瘍	1	脳梗塞	1
偽膜性腸炎	1	痴呆	1
足フレグモーネ	1	顔面神経麻痺	1
肋骨カリエス	1	対麻痺	1
カリニ肺炎	1	脊椎管狭搾	1
ウイルス性		肝不全	8
EBV	3	腎不全	1
単純ヘルペス	2	代謝系	
帯状疱疹	3	糖尿病	3
CMV	1	骨粗しょう症	1
呼吸器系		免疫異常	
間質性肺炎	7	AIHA	1
BLM 肺炎	2	甲状腺低下症	3
気管穿孔	1	偽性血小板減少	1
消化器系		RA	1
胃潰瘍	4	高 IgE	1
レイウス	7	好酸球増多	1
腸管穿孔	3	声門水腫	1
吐, 下血	2		
食道穿孔	1		

や血液製剤投与に起因すると思われる肝機能障害, 肝不全が 8 例, 軽症例も含めれば肝, 腎機能障害例の実数はかなりの数に上るものと思われる。

その他, 心, 血管系障害や脳血管系障害が 9 例見られ, NHL 症例の過半数が 60 才台, 70 才台の高齢者であることの反映と思われる。

11. NHL 症例の主要死因

NHL 症例の中, 死亡退院もしくは追跡調査により死亡が確認された 133 例について, 主要死因を (表12) に集計した。

腫瘍死とした 41 例は, 主として追跡調査により確認した症例であり, 内容的には種々の直接死因を含むもの

と思われる。

詳細に確認し得た直接死因としては, (表11) に示した主要合併症とはほぼ同様の傾向が見られる。

感染症が 25 例と最も多く, その 60% は肺炎である。一方, 非感染性肺炎としては間質性肺炎 8 例, その他の肺臓炎 3 例で細菌性肺炎に匹敵する数に上っている。

その他, 吐, 下血, 腸管穿孔など急性腹部合併症が直接死因となったものが 11 例ありその過半数は緊急手術を施行されているが, 救命し得なかった症例である。

その他, 脳血管障害, 心不全, 老衰, 事故死, 重複癌その他など原疾患とは無関係な疾患のために, 23 例 (17%) の症例が死亡していることは注目すべきである。NHL

表12 NHLの主要死因(133例の内訳)

腫瘍死	41
CNS-NHL	5
感染	25
肺炎	15
敗血症	7
偽膜性陽炎	1
髄膜炎	1
ヘルペス脳, 髄膜炎	1
吐, 下血	6
腸管穿孔	5
DIC	2
肝不全	8
腎不全	2
非細菌性肺炎	11
間質性肺炎	8
BLM肺炎	1
放射性肺炎	2
重複癌	3
肺癌	2
肝癌	1
脳血管障害	7
心不全	4
老衰	3
事故死	3
その他	3

が高齢者に好発する疾患であり、しかも5年-10年と生存期間が延長するに伴い、こうした傾向はますます顕著になって来るものと思われる。

12. NHLと重複癌(表13)

216例のNHL症例の中で、重複癌は12症例、13病変が認められた。なかでも3症例では、後発した癌が直接死因となっている。

治療に用いられる放射線、抗癌剤の発癌作用は広く知られていることであるが、原疾患に基づく免疫異常や加齢の関与等も注目すべき要因かも知れない。

他の領域における重複癌と同様、今後に残された大きな問題であろう。

13. まとめ

- 1) 1978-1987年の10年間に県立がんセンター新潟病院に入院した216例のNHL症例の概略を紹介した。
- 2) 50%生存期間については、当院における10年前の成

表13 NHLと重複癌
NHL 216例中12例 13病変が見られた

胃癌	2病変
肺癌	3
乳癌	2
子宮頸癌	2
喉頭癌	1
直腸癌	1
甲状腺癌	1
肝癌	1
うち3修復癌	1
31乳癌, 47才子宮頸癌, 67才 NHL	
重複癌発症の時期	
癌が先行	7病変
NHLが先行	6

績と比較して著大な改善がみられる。

3) 女性のNHL症例は、男性に比較して50%生存期間、5年生存率ともに際だって良好である。しかし、その理由は不明である。

4) 予後を左右するリスクファクターとしては、(1)男性、(2)原発部位ではリンパ節原発型、(3)臨床病期の進展したもの、(4)病理組織像では、びまん性・大細胞型及び多形細胞型、(5)膜形質ではT細胞性などが有意である。

5) 治療法は、手術、放射線療法及び化学療法が適宜組合せ用いられているが、今後、関係各診療科に共通の、かつ一貫した治療理念と、それに基づく治療プロトコルの確立が望まれる。

6) 現在用いられている臨床病期の判定には、まだまだ問題点が残されており、限局型症例にも化学療法の併用が必要である。

7) NHL症例の予後の改善に伴い、合併症や主要死因として脳血管障害、心臓病、重複癌など、その他成人病の比率が次第に大きくなって来ている。

おわりに

この度の集計に当り、快く症例を提供して頂いた県立がんセンター新潟病院の内科、耳鼻科、外科、胸部外科、放射線科を始めとする診療各科の主治医諸氏並びに、永年にわたり病理組織診断を担当された病理部角田弘研究部長、鈴木正武部長、LSG分類をお願いした新潟大学病理学教室本間慶一講師、根本啓一助教授に心から感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Carbone, P.P., Kaplan, H.S., Musshoff, K, et al.: Report of the committee on Hodgkin' disease staging classification, *Cancer Res.*, **31**: 1860~1861, 1971.
- 2) 小島 瑞, 編: 新分類による悪性リンパ腫アトラス, 文光堂(東京), 1981.
- 3) The non-Hodgkin's lymphoma pathologic

classification project: National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma. Summary of description of working formulation for clinical usage. *Cancer*, **49**: 2112~2115, 1982.

- 4) 村川英三, 佐藤正之: シンポジウム「悪性リンパ腫とその周辺」4) 内科的立場から, *新潟医学会雑誌*, **93**: 477~482, 1979.

5) 悪性リンパ腫の免疫学的検討

新潟大学医学部第一内科学教室(主任: 柴田 昭教授)

永井 孝一・斉藤 弘行

Koichi NAGAI and Hiroyuki SAITOU

*First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

Surface marker analysis of tumor cells was performed in 50 patients with non-Hodgkin's lymphoma. Twenty eight were B cell lymphoma and 22 were T cell lymphoma. In B cell lymphoma, lymphoma cells reacted with CD19, CD20, CD21, anti-HLA DR, and partly CD10 monoclonal antibodies, and had monoclonal surface immunoglobulin. In T cell lymphoma, cells reacted with CD 2, CD 3, CD 5, CD 4 or 8, and partly CD7 monoclonal antibodies. The proportion of T cell lymphoma in this analysis was thought to be higher than that in eastern Japan. Remission rate of therapy was no difference between T and B cell lymphoma.

Concerning to the circulating lymphocytes, in CD4 positive T lymphoma, patients were divided to three groups based on CD4/CD8 ratio. In low CD4/CD8 ratio group, CD4 positive rate was depressed. While, in high CD4/CD8 ratio group, patients had high CD4 positive rate.

Kappa-lambda analysis was the useful method to detect monoclonal B cell population. Kappa-lambda analysis on peripheral lymphocytes in B cell lymphoma revealed that D values of active CSIII/IV group were significantly higher than those of active CSI/II group and CR group. D values were elevated during active period, and lowered to

Reprint request to: Koichi NAGAI,
First Department of Internal Medicine
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科学教室

永井 孝一